



Universidad  
Carlos III de Madrid

## TESIS DOCTORAL

# El Problema Inverso en Electrocardiografía: estudio de la caracterización paramétrica de isquemias cardíacas

Autor:

Carlos Eduardo Chávez Borges

Directores:

Diego Álvarez Román

Felipe Alonso Atienza

Departamento de Matemáticas

Leganés, noviembre de 2016



## TESIS DOCTORAL

# El Problema Inverso en Electrocardiografía: estudio de la caracterización paramétrica de isquemias cardíacas

Autor: Carlos Eduardo Chávez Borges

Directores: Diego Álvarez Román y Felipe Alonso Atienza

Firma del tribunal calificador:

(Nombre y Apellidos)

Firma

Presidente: Jesús Requena Carrión

Secretario: Miguel Ángel Moscoso Castro

Vocal: Óscar Barquero Pérez

Calificación:

Leganés, 9 de noviembre de 2016





*A mi familia:  
Bertha, Alicia, Carlos y Krishsa...*

*A mi querida tía Zaira...*



# Agradecimientos

Primero que nada, quisiera expresar mi gratitud a todas las personas que han sido parte de esta aventura de una forma u otra. Ha sido definitivamente un camino de muchas emociones por la que han pasado muchas personas, y que por pequeños o grandes trayectos, han hecho la ruta más agradable.

Quisiera agradecer especialmente a mis directores Diego Álvarez Román y Felipe Alonso Atienza, por la oportunidad de descubrir el hermoso tema y por toda la ayuda que me han brindado durante el desarrollo de este trabajo. Con vosotros aprendí realmente el significado de un grupo multidisciplinar, donde cada uno desde su área de formación me aportó la guía necesaria para el buen término de esta investigación.

Quisiera agradecer al Dr. Nejib Zemzemi, al Prof. Yves Coudière y al resto del Grupo CARMEN del *Inria-Bordeaux*, quienes me acogieron en sus instalaciones durante la estancia realizada en el año 2014. Gracias por todas las facilidades prestadas en ese periodo y por abrirme las puertas a vuestro grupo. Quisiera hacer una mención especial al Dr. Zemzemi, por su dedicación incondicional incluso a mi regreso a Madrid y por aportarnos las geometrías que le dieron el impulso necesario a este trabajo de investigación.

A mis compañeros del Grupo de Modelización y Simulación Numérica de la UC3M, que han hecho que sienta a Madrid como mi nuevo hogar. Quiero agradecer a los profesores del Departamento de Matemáticas: Miguel Moscoso, Manuel Kindelan y Pedro Gonzalez por todo el apoyo que me han dado a lo largo de estos años.

Y finalmente, a mi familia y a Mariana. En primer lugar por siempre creer en mi y apoyarme en la distancia (por ahora), no veo la hora de celebrar este logro junto a ustedes.

---

La presente Tesis ha sido parcialmente financiada a lo largo de su desarrollo por los siguientes proyectos de investigación: TSI-020100-201046, TEC-2013-46067-R y FIS2013-41802-R.



# Abstract

The Inverse Problem of electrocardiography (IPE) can be summarized as the characterization of the electrical behavior of the heart using measurements obtained by electrodes that are not directly in contact with the cardiac surfaces. Many cardiac pathologies such as ischemia, infarction, ventricular tachycardia, arrhythmia can be detected by the determination of this electrical activity. From a mathematical point of view, the IPE is ill-posed due, in part, to smoothing and attenuation of the cardiac signal during its propagation in the medium between the heart muscle and the electrodes. To mitigate these difficulties, an extensive number of regularization techniques have been proposed in the literature, mostly of the Tikhonov type. However, most of these techniques consider each instant of time independently from the others, thus ignoring the temporal correlation among voltage measurements.

The objective of this Thesis is to analyze the use of simple models to solve the IPE. Specifically, we analyze the IPE in terms of localizing cardiac ischemic regions from remote voltage measurements. The inverse procedure exploits the spatio-temporal correlations contained in the observed data, which is formulated as a parametric adjust of a mathematical model that minimizes the misfit between the simulated and the observed data. To this end, we incorporate a time-dependent monodomain model of the cardiac electric activity into the inversion scheme. The proposed method is based on the approach presented by Alvarez et al, where the mathematical model to obtain the real (forward) and the predicted (inverse) data are exactly the same, thus they are under the Inverse Crime scenario. The aim of this work is to extend this method avoiding the IC. For this purpose, we use the Luo-Rudy dynamic (LRd) model as a detailed computational model to simulate the electrical behavior of the cardiac cells, while for the inverse procedure we use the Two-Current (TC) phenomenological model proposed by Mitchell and Schaeffer. The inversion procedure also incorporates a semi-automatic stage to characterize the conduction properties of the cardiac tissue. The ischemic regions are modeled using standard level set techniques.

Following an incremental approach, we test the proposed method using

different geometries from a 2D cardiac tissue to a 3D realistic anatomical geometry of heart and torso. Numerical results show that the algorithm is capable of estimating the position, size and shape of cardiac ischemic regions from noisy voltage measurements. Our inverse procedure is benchmarked against zero-order Tikhonov regularization. On the other hand, this Thesis is a proof of principle demonstrating the possibility of using simple models in the IPE providing good solutions towards realistic situations.

# Índice

<b>Agradecimientos</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract</b>	<b>IX</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación . . . . .	1
1.2. Objetivos . . . . .	2
1.3. Estructura de la tesis . . . . .	3
<b>2. Modelado de la electrofisiología cardíaca</b>	<b>5</b>
2.1. El corazón . . . . .	6
2.2. Electrofisiología cardíaca . . . . .	8
2.2.1. El potencial de acción . . . . .	9
2.3. Modelos iónicos . . . . .	12
2.3.1. Modelos Electrofisiológicos . . . . .	13
2.3.2. Modelos simplificados . . . . .	16
2.4. Modelos de propagación cardíaca . . . . .	19
2.5. Métodos de registro de la actividad eléctrica . . . . .	20
2.5.1. Electrocardiograma . . . . .	20
2.6. El problema directo en electrocardiología . . . . .	21
2.7. Isquemia miocárdica . . . . .	23
<b>3. El problema inverso en electrocardiología</b>	<b>25</b>
3.1. El problema inverso . . . . .	26
3.1.1. Ejemplos de problemas inversos . . . . .	27
3.2. El crimen inverso . . . . .	29
3.3. El problema inverso en electrocardiografía . . . . .	31
3.4. Métodos clásicos de regularización . . . . .	32
3.4.1. Regularización de Tikhonov . . . . .	32

3.4.2. Regularización de Twomey . . . . .	33
3.4.3. Métodos para la escoger el parámetro de regularización	34
<b>4. Reconstrucción de zonas isquémica en 2D</b>	<b>37</b>
4.1. Introducción . . . . .	38
4.2. El problema directo: datos observados . . . . .	39
4.2.1. Modelo de potencial de membrana cardiaco . . . . .	39
4.2.2. Modelo de tejido cardíaco . . . . .	40
4.2.3. Modelo captación de medidas remotas . . . . .	41
4.3. Procedimiento inverso . . . . .	43
4.3.1. El modelo TC para células isquémicas . . . . .	43
4.3.2. Algoritmo de inversión . . . . .	45
4.4. Determinación de la zona isquémica . . . . .	47
4.4.1. Método de descenso . . . . .	47
4.4.2. Algoritmo de descenso . . . . .	53
4.5. Experimentos numéricos y resultados . . . . .	54
4.5.1. Reconstrucción de isquémia . . . . .	56
4.5.2. Pruebas de reconstrucción . . . . .	57
4.5.3. Pruebas de robustez . . . . .	59
4.6. Conclusiones . . . . .	62
<b>5. Reconstrucción de zonas isquémicas 3D</b>	<b>65</b>
5.1. Solución de la ecuación en una superficie cerrada . . . . .	66
5.2. Experimentos numéricos y resultados . . . . .	68
5.2.1. Modelo de esferas concéntricas . . . . .	69
5.2.2. Modelo de esferas no concéntricas . . . . .	75
5.2.3. Modelo anatómicamente realista . . . . .	76
5.3. Conclusiones . . . . .	77
<b>Conclusiones</b>	<b>79</b>
<b>Conclusions</b>	<b>81</b>
<b>A. Cálculo de las matrices de rigidez y masa</b>	<b>83</b>
<b>Publicaciones</b>	<b>85</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>87</b>



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Motivación

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen actualmente la principal causa de muerte en la sociedad moderna. Se estima que cerca de un tercio de la mortalidad está asociada a ECV y el gasto sanitario que suponen superan el costo de cualquier otra enfermedad para los países industrializados. Por otro lado, dado que el corazón es un órgano electromecánico, del conocimiento de la actividad eléctrica del tejido cardíaco se puede desprender información importante para el entendimiento de las ECV así como la identificación de mecanismos de ritmos anormales, la localización de sus lugares de origen, y la adecuada selección de terapias farmacológicas o no farmacológicas para correcta su gestión.

La caracterización de la dinámica eléctrica del corazón basada en la observación de señales tomadas a cierta distancia del tejido cardíaco, es lo que se conoce como el Problema Inverso en Electrocardiografía (PIE). Las técnicas para resolver el PIE conllevan un desafío tecnológico complicado, ya que en su formulación general es un problema mal planteado, por lo que para obtener soluciones estables y realistas es necesaria la implementación de métodos de regularización. En los últimos años, distintos trabajos han analizado el PIE en términos de la localización de regiones isquémicas en el tejido cardíaco [49, 60, 65, 80]. Sin embargo, en estos estudios las regiones isquémicas se obtienen reconstruyendo los potenciales transmembrana o epicárdicos tomando en cuenta un único instante de tiempo durante la fase de meseta del potencial de acción, ignorando así la información contenida de la correlación espacio-temporal que poseen las medidas remotas registradas. Utilizando un enfoque diferente, Alvarez *et al* [4] proponen un procedimiento inverso que explora las correlaciones espacio-temporales contenidas en las medidas re-

motas a través de un modelo matemático que describe la actividad eléctrica del corazón [4]. En el trabajo presentado por Álvarez, se obtienen resultados interesantes para datos sintéticos en un tejido cardíaco bidimensional. Sin embargo, las señales remotas simuladas y las consideradas como reales para evaluar la bondad del método se obtienen con el mismo modelo iónico, lo que definió Keller como el Crimen Inverso[43]. En la práctica, existen distintas formas de mitigar los efectos del crimen inverso al momento de evaluar un procedimiento inverso con datos sintéticos, como por ejemplo: añadir ruido a los datos de entrada, usar distintas discretizaciones para la obtención de los datos observados y simulados para el problema directo e inverso, respectivamente o implementar modelos iónicos distintos para cada uno de los procesos (directo e inverso).

## 1.2. Objetivos

La presente Tesis Doctoral pretende avanzar en el desarrollo de procedimientos que permitan mejorar la caracterización no invasiva de ciertas patologías cardíacas. En particular, en este trabajo se propone y analiza un método matemático para determinar qué zonas de un tejido cardíaco están afectadas por isquemia. Aunque, a estas alturas, todavía se está lejos de la validación con datos clínicos; en relación a trabajos previos, se pretende avanzar hacia situaciones más cercanas a la realidad. Para ello, dos son los aspectos en los que concretamente se quiere incidir: evitar situaciones en las que se cometa el crimen inverso y considerar escenarios con geometrías gradualmente más realistas. Adicionalmente, se pretende analizar la relación de los resultados obtenidos con el grado de detalle de los modelos matemáticos utilizados. Se pretende conocer si utilizando modelos simples, tanto desde el punto de vista matemático como computacional, se podrían obtener resultados satisfactorios.

1. Análisis detallado del problema directo. Utilizando descripciones basadas en ecuaciones diferenciales en derivadas parciales de la actividad eléctrica del tejido cardíaco, se evaluarán las posibilidades que tienen algunos modelos fenomenológicos a la hora de reportar ciertas patologías cardíacas descritas previamente por modelos basados en características electrofisiológicas. Se busca de esta forma de caracterizar, en base a parámetros de un modelo *sencillo*, algunas patologías de base electrofisiológicas.
2. Reconstrucción de zonas afectadas en el tejido cardíaco mediante el uso de un modelo iónico fenomenológico. Verificar la fiabilidad de la

metodología propuesta, basada en técnicas de funciones de nivel, para caracterizar anomalías en un sustrato cardíaco (membrana) de geometría bidimensional. Para el registro de la actividad eléctrica se usa un modelo simple de electrodo monopolar.

3. De manera escalonada, incorporación de geometrías tridimensionales mas complejas al problema de reconstrucción de zonas isquémicas. De esta forma, extender el alcance de los resultados de cara a su aplicación clínica a futuro.

### 1.3. Estructura de la tesis

Adicionales al presente capítulo introductorio, la presente disertación está compuesta de siete capítulos cuyas aportaciones se enumeran a continuación:

- **El Capítulo 2** presenta los fundamentos electrofisiológicos básicos que describen el comportamiento del corazón y que resultan relevantes para el entendimiento de esta Tesis Doctoral. De igual manera, se exponen los modelos matemáticos asociados a la generación y propagación de la actividad eléctrica cardíaca así como sus principales formas de registro. Adicionalmente, se describen algunas de las patologías cardíacas a tratar en esta Tesis Doctoral.
- **El Capítulo 3** está dedicado a los conceptos relacionados con el problema inverso, en particular, se profundizará en el *estado del arte* del problema inverso en cardiología describiendo las principales técnicas de regularización encontradas en la literatura.
- **El Capítulo 4** aborda el problema inverso en electrocardiología para caracterizar zonas isquémicas en el tejido cardíaco, en el cual se da un primer acercamiento al problema usando una geometría bidimensional. Para hacer esta aproximación, se tomarán datos sintéticos tomados de un modelo iónico electrofisiológico que ha sido probado experimentalmente. Posteriormente, se mostrarán los fundamentos y marco matemático de la metodología propuesta para resolver el problema inverso, basado en la incorporación de un modelo fenomenológico sencillo para la reconstrucción de las zonas afectadas. Este enfoque supone, además, una forma de evitar el llamado crimen inverso usando datos sintéticos.
- **El Capítulo 5** extiende las aportaciones hechas validando el método propuesto sobre geometrías 3D. Esta extensión se hace de manera gradual, comenzando con aproximaciones corazón-torso como dos esferas

concéntricas. Posteriormente, se consideran geometrías de superficie de torso y corazón realistas. Adicionalmente, se comparan los resultados con una de las principales técnicas de regularización (Tikhonov), lo que permite evaluar el alcance de las soluciones obtenidas.

- Finalmente, el **Capítulo 6**, resume las principales contribuciones y resultados de esta Tesis Doctoral, además, describe las futuras líneas de esta investigación.



## Capítulo 2

# Modelado de la electrofisiología cardíaca

*Like the human heart Venezuela is a vibrant cone. Its vertex is down.  
Above its upturned base are the airs of the open sea: Spain, Europe,  
North America; but the vertex lies deep within the night of Amazonia  
rivers and jungles of a visceral world almost as large as Europe.*

Birth of a World: Bolivar in Terms of his Peoples  
Waldo Frank (1951).

En el presente capítulo se introducen los fundamentos de la electrofisiología cardíaca y los conceptos matemáticos necesarios para esta Tesis Doctoral. Siguiendo una línea descriptiva ascendente, desde el nivel microscópico hasta el nivel macroscópico, se presentan paralelamente los conceptos electrofisiológicos y los modelos matemáticos asociados. Primero, se describen las características generales del sistema cardiovascular y su principal órgano, el corazón. Posteriormente, se exponen los fenómenos fisiológicos presentes en la generación de la actividad eléctrica del tejido cardíaco que definen el potencial de acción. Se hace especial referencia a las distintas fases que lo componen y se describen las dos formalidades matemáticas más importantes para simularlo, así como alguno de los modelos iónicos de referencia. Analogamente, se presentan los dos modelos de propagación más usados en la literatura. A continuación, se desarrolla la teoría presente en el registro de la actividad eléctrica y presentamos las principales características de la patología cardíaca de interés en este trabajo de investigación, la cardiopatía isquémica.

## 2.1. El corazón

El cuerpo humano está compuesto de diferentes sistemas fundamentales, donde cada uno es responsable de una función específica y esencial. En el caso del sistema cardiovascular, su tarea es el de transportar la sangre en el cuerpo; la transferencia de los alimentos, hormonas, residuos y gases metabólicos hacia y desde las células. Se compone principalmente de la sangre, los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) y el corazón, que es la parte principal.

El corazón es un órgano muscular situado en el lado izquierdo del pecho entre los pulmones y protegido por la caja torácica. Su función principal es bombear sangre a través de las arterias, venas y capilares. Está separada en dos partes principales, derecha y izquierda, que son similares en estructuras pero diferentes en su funcionalidad. Cada mitad representa un proceso distinto en el que el sistema de circulación de la sangre se divide. La parte derecha está a cargo de recoger la sangre del cuerpo y bombearla a los pulmones para su oxigenación. Por otro lado, la parte izquierda recibe la sangre ya oxigenada de los pulmones y la bombea al resto cuerpo. Del mismo modo, estas piezas principales se dividen en dos secciones: superior e inferior, llamadas aurículas y ventrículos, respectivamente [70]. Por lo tanto, un corazón mamífero está comprendido de las aurículas izquierda y derecha, y los ventrículos izquierdo y derecho. Estas secciones están conectadas por una pequeña membrana llamada válvula, que impide el flujo de sangre hacia atrás entre las dos cámaras cuando ventrículos se contraen (Figura 2.1).

Se compone principalmente de tejido muscular cardíaco, conocido como *miocardio*, el cual está recubierto en su interior por una capa llamada *endocardio* y en el exterior por una capa llamada *epicardio*. Cada una de estas capas tienen funciones y características distintas. En la parte externa del corazón encontramos el *pericardio*, una membrana fibrosa que actúa como capa protectora, envolviendo al corazón y a los grandes vasos separándolos de las estructuras vecinas. El epicardio, es una membrana viscosa que cubre la superficie externa del corazón, consiste principalmente de tejido conectivo y grasa. El miocardio, está compuesta casi completamente de células musculares miocárdicas o *miocitos*, las cuales son responsables de la contracción y relajación de los ventrículos y aurículas. Finalmente, el *endocardio*, la capa mas interna del corazón, está formada por una membrana que reviste internamente las aurículas y ventrículos. Está compuesta principalmente por células endoteliales y una delgada capa de tejido conectivo laxo.

Desde el punto de vista microscópico, las células musculares miocárdicas (miocitos) se distinguen generalmente por su función, que está fuertemente asociada a su anatomía. Los miocitos localizados en el miocardio, tienen la

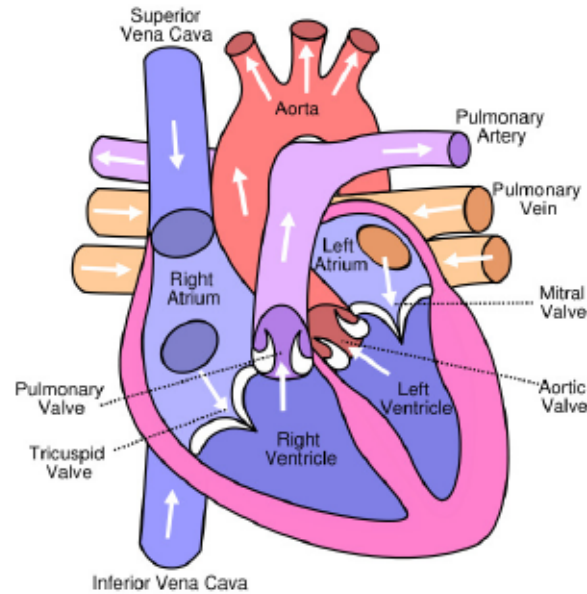


Figura 2.1: *La anatomía del corazón*: El corazón está compuesto por cuatro cámaras: dos aurículas y dos ventrículos, las cuales son responsables del bombeo de la sangre hacia los pulmones y los órganos periféricos a través de las arterias. Ilustración tomada de [81]

labor de iniciar y transmitir la excitación eléctrica. Diferencias en volumen, superficie y distribución de sus componentes celulares pueden encontrarse dependiendo de ciertas patologías, edad o incluso entre distintas especies [70]. Los *miocitos* están dispuestos longitudinalmente formando fibras musculares alargadas, que a su vez mediante la unión de otras fibras musculares, constituyen paquetes cilíndricos llamados *fascículos*. De la unión de distintos fascículos se conforma el músculo cardíaco. Por tanto, se considera que el músculo cardíaco es un sincitio de muchas células musculares cardíacas interconectadas que funciona como una sola unidad coordinada y que permite el intercambio de moléculas e impulsos eléctricos. En general, el corazón se compone de dos sincitios distintos: el auricular y el ventricular, separados por un tejido fibroso que los aísla eléctricamente. De esta forma, la contracción de ambas regiones se hace de manera coordinada permitiendo el bombeo de sangre a los pulmones y vasos periféricos.

De lo descrito anteriormente, se puede observar la estrecha relación existente entre la dinámica del corazón y los impulso eléctricos. En la siguiente sección se da una descripción más detallada de la electrofisiología cardíaca. De igual manera se explican las propiedades de la propagación eléctrica en el tejido cardíaco, así como la base de los principales métodos de medición



usados actualmente para el estudio de la dinámica de registro eléctrico del corazón.

## 2.2. Electrofisiología cardíaca

En las ultimas décadas, se ha hecho un enorme progreso para la comprensión de la electrofisiología cardíaca. Experimentos a diferentes niveles de abstracción se han llevado a cabo para contribuir a la prolongación de la vida y la disponibilidad de herramientas para una gestión oportuna de las enfermedades cardiovasculares.

Datos experimentales han mostrado que el comportamiento eléctrico del músculo cardíaco se debe a la transferencia de iones que tiene lugar en la célula muscular o *miocito*. Este procedimiento sigue el mismo mecanismo que las neuronas, es decir, desde la entrada de sodio a través de la membrana muscular. Para los miocitos, los canales iónicos constituyen una clase de membrana de proteínas fundamental para la transferencia de señales eléctricas [44]. En este sentido, debido a que la concentración de iones dentro y fuera de las células es diferente, se crea un potencial eléctrico a los dos lados de la membrana celular. En consecuencia, la transferencia de iones a través de la pared de la célula provoca cambios en el valor de dichos potenciales.

Con el fin de permitir la transferencia de iones a través de la membrana celular, los *canales iónicos* representan una parte importante en este proceso. Datos experimentales han demostrado que un mismo canal iónico puede cambiar aleatoriamente de un estado conductor a uno no-conductor. Estas transiciones se pueden producir debido a la tensión presente en el sistema, para establecer o controlar el flujo de iones (principalmente sodio, potasio y calcio), entre otros fenómenos. De esta manera, el comportamiento de estos canales puede ser cuantificar por grupos, como sigue [70]:

- *Canales de Sodio*: son los responsables de la rápida despolarización de los miocitos [55]. Adicionalmente, datos experimentales han mostrado que si el potencial excede cierto umbral, se produce una transición rápida a un estado de alta conductividad. Esta conductividad se reduce rápidamente luego de la activación.
- *Canales de potasio*: son principalmente responsables de la repolarización de los miocitos. Sin embargo, los canales de potasio muestran una gran diversidad en su estructura molecular y electrofisiología. Distintos tipos con diversos comportamientos, con respecto al tiempo de activación, se pueden encontrar en el tejido cardíaco. Estos canales se



pueden dividirse en tres categorías principales: reguladores de potencial, rectificadores de corriente interna y las corrientes de  $K^+$  de fondo. Las variaciones en las propiedades de los canales de potasio, según datos experimentales, parecen ser debidas a posibles diferencias entre tejidos sanos y tejidos afectados [63].

- *Canales de calcio* Al igual que los canales de potasio, los canales de calcio muestran una diversidad distinguible por su comportamiento electrofisiológico. Se dividen en dos grandes grupos: tipo-L y tipo-T. Los canales de calcio tipo-L muestran un flujo de iones relativamente grande y de larga duración después de la activación. Por el contrario, los canales de calcio tipo-T, presentan un flujo de iones pequeño y transitorio.

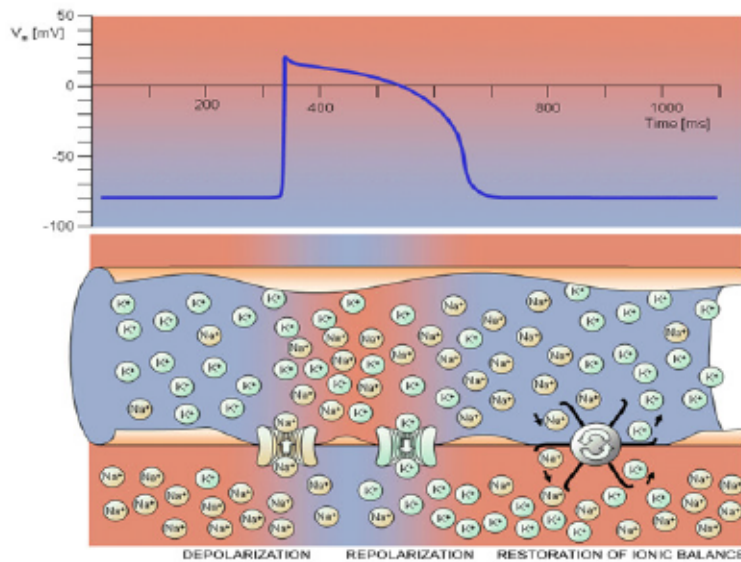


Figura 2.2: Electrofisiología de la célula muscular cardíaca. Ilustración extraída de [54]

### 2.2.1. El potencial de acción

Como se ha mencionado anteriormente, diferentes iones pueden moverse a través de la membrana celular a través de los canales iónicos. Estos canales pueden permitir el paso de ciertos tipos de iones y restringir el paso de otros. Como los iones son moléculas cargadas, un gradiente eléctrico es creado a través de la membrana celular. Por lo tanto, se genera un impulso eléctrico

producido por la interacción entre los procesos iónicos de membrana, conocido como *el potencial de acción* (AP, del inglés *Action Potential*). El AP difiere en forma con respecto a la ubicación de la célula en el corazón (ver Figura 2.3). Por ejemplo, se puede observar que células subendocárdicas ubicadas en el ventrículo poseen potenciales de acción mas largos que las células localizadas en las aurículas. Esto, entre otras diferencias funcionales puede ayudar a explicar diferencias entre las regiones a nivel de efectos electrofisiológicos. Por otro lado, como se verá mas adelante, estas diferencias dará a lugar a distintos modelos matemáticos para diferentes regiones del tejido cardíaco.

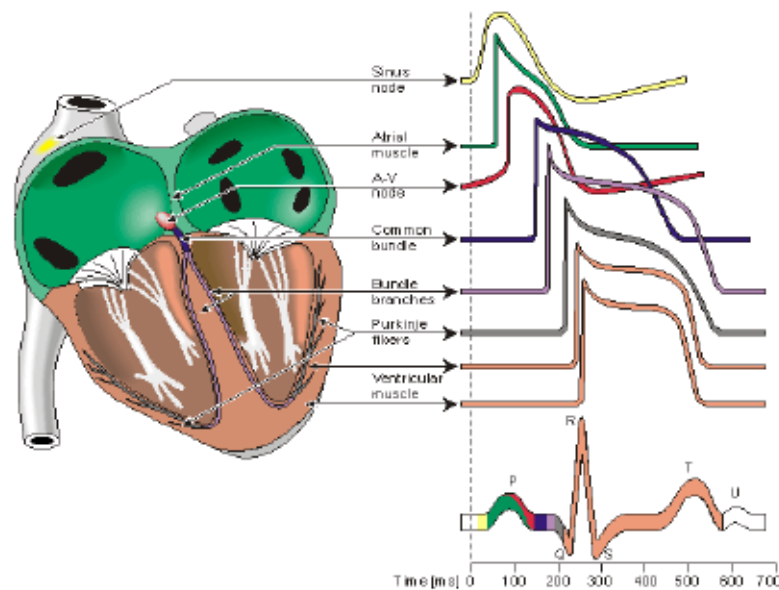


Figura 2.3: Diferencias de la morfología de los potenciales de acción de acuerdo a la localización de la célula en el corazón. Ilustración tomada de [54]

Para entender mejor la evolución del potencial de acción de un miocito ventricular, se puede separar en cinco fases distintas, numeradas del 0 al 4, donde la fase 4 corresponde al potencial de reposo de la membrana, es decir, cuando la célula no está estimulada (como se muestra en la Figura 2.4) [39]:

- *Fase 0: fase de iniciación o ascendente del potencial de acción.* Corresponde a la fase en la que la célula inicia una rápida despolarización debido por la apertura de los canales rápidos de  $Na^+$  luego de una excitación. La pendiente en esta fase corresponde a la tasa máxima de despolarización de la célula. La apertura de los canales de sodio es breve, por lo que al cabo de unos milisegundos los canales se inactivan para cerrar el flujo de iones de  $Na^+$ .

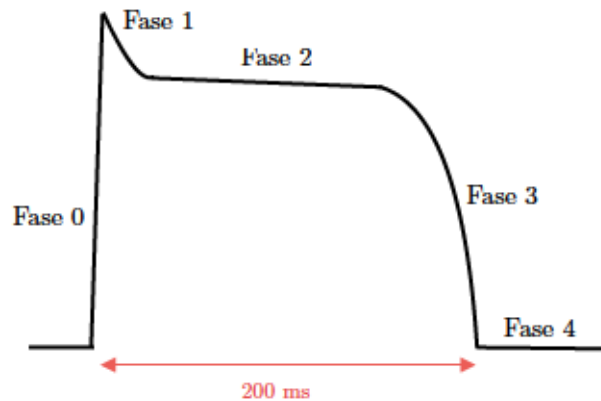


Figura 2.4: Distintas fases del potencial de acción. Fase 0: fase de iniciación o ascendente del potencial de acción; Fase 1: repolarización rápida; Fase 2: *plateau* del potencial de acción; Fase 3: repolarización final y Fase 4: potencial de reposo.

- *Fase 1: repolarización rápida.* Tiene lugar luego de la inactivación de los canales de sodio. En este momento, los canales de potasio se abren para dar comienzo al proceso de repolarización debido al movimiento de los iones de  $K^+$ .
- *Fase 2: plateau del potencial de acción.* En esta fase otros canales iónicos son activados con una tasa mucho mas lenta. Las dos corrientes dominantes son  $I_{Ca}$  y  $I_K$  creando un balance entre ellas lo cual produce la forma de meseta en el potencial de acción.
- *Fase 3: repolarización final.* Se inicia cuando los canales de calcio se cierran, dejando activados únicamente a los canales de potasio. Esto da a lugar a un cambio negativo en el potencial de membrana. Finalmente, los canales de potasio se inactivan para dejar el potencial de membrana a un valor de entre -80 y -85 mV, devolviendola a su valor de reposo.
- *Fase 4: potencial de reposo.* El miocito ventricular y auricular permanecen en una fase constante hasta que un nuevo estímulo lleva al potencial de membrana al umbral lo cual inicia un nuevo potencial de acción.

Del potencial de acción, se pueden extraer una cantidad de características, que son de gran utilidad al momento de estudiar el comportamiento eléctrico

del tejido cardíaco. Como por ejemplo, el punto máximo del potencial de acción al final de la fase 0, conocido en inglés como *upstroke*, se caracteriza por la velocidad máxima de incremento. Una descenso de esta tasa se asocia usualmente a una disminución de la velocidad de conducción del tejido y por tanto, a una reducción de la conductancia del sodio [36]. Otra característica importante en el estudio de la dinámica cardíaca está asociada a la duración del potencial de acción (APD, del inglés *Action Potential Duration*, usualmente calculado como el intervalo entre el tiempo de activación y el tiempo en el que se alcanza el 90 % de la repolarización del potencial de membrana. Este valor puede verse afectado por distintos factores, entre los cuales se tiene, un incremento en la concentración de potasio extracelular causaría un aumento del APD. Por otro lado, la relación que describe el intervalo entre dos estimulaciones y la APD de la segunda respuesta se denomina periodo de restitución del potencial de acción, el cual varía en condiciones normales y en la presencia de patologías cardíacas [46].

En las siguientes secciones, se presentan aproximaciones matemáticas que intentan explicar los fenómenos encontrados en la actividad eléctrica cardíaca. Adicionalmente, se muestra una breve introducción de los principales modelos que se pueden encontrar en la literatura.

### 2.3. Modelos iónicos

En las últimas cuatro décadas se han producido un gran número de avances en el desarrollo de modelos computacionales para simular y analizar la actividad eléctrica del tejido cardíaco. Distintos modelos matemáticos se han propuesto para describir la dinámica eléctrica en la superficie del corazón, la mayoría de ellos son descripciones usando ecuaciones diferenciales parciales (PDE). Sin embargo, es común encontrar otro tipo de formulaciones, tales como modelos estadísticos de autómatas celulares [82]. Estos modelos son, en la práctica muy útiles por dos razones principales: son fáciles de programar y nos permiten reproducir características interesantes con un esfuerzo computacional moderado. Por otro lado, los modelos basados en EDP, por lo general ecuaciones parabólicas, tienen en cuenta diversos factores que intervienen en la actividad eléctrica, tales como: distintos estados de excitación en los que se pueden encontrar a las células en el tejido cardíaco, la propagación eléctrica, las corrientes iónicas, etc. Si nos centramos en el término iónico  $I$  de las formulaciones anteriores, los modelos se pueden clasificar en dos grandes grupos: los modelos electrofisiológicos y fenomenológicos.



### 2.3.1. Modelos Electrofisiológicos

Los modelos electrofisiológicos tienen como objetivo principal describir el movimiento de iones entre la región intracelular y la extracelular en un pequeño entorno de membrana. El planteamiento matemático básico fue desarrollado por Sir Alan Hodgkin y Sir Andrew Huxley [37], quienes fueron galardonados con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 1963. Desde entonces, las técnicas experimentales para estudiar las propiedades de la membrana celular se han mejorado continuamente, desarrollando nuevos modelos electrofisiológicos de precisión cada vez mayor. A continuación, se hace una pequeña descripción de los principales modelos iónicos electrofisiológicos encontrados en la literatura.

#### 2.3.1.1. Formulación de Hodgkin y Huxley

Basados en la similitud entre los iones de flujo y el movimientos de las cargas eléctricas a través de un cable, es común para analizar el comportamiento de la membrana celular usando la teoría de circuitos, como Hodgkin y Huxley sugirieron en su trabajo. Por lo tanto, un modelo de membrana celular puede describirse usando la formulación de monodominio definiendo el potencial transmembrana como la diferencia entre el potencial intracelular ( $\phi_i$ ) y potencial extracelular ( $\phi_e$ ), es decir,  $v = \phi_i - \phi_e$ , como sigue

$$I_m = C_m \frac{dv}{dt} + I_{ion} - I_{stim}, \quad (2.1)$$

$C_m$  representa la capacidad asociada a la membrana celular;  $I_{ion}$  es la suma de todas las corrientes iónicas presentes en el sistema y, finalmente,  $I_{stim}$  representa la fuente externa de estimulación que inicia el potencial de acción. La contribución de todos estos elementos proporciona la corriente total que fluye a través de la membrana celular, o corriente transmembrana,  $I_m$ .

La formulación de Hodgkin y Huxley fue desarrollado para una sola célula aislada; bajo estas condiciones, la corriente no puede fluir hacia el dominio intracelular, por lo tanto tenemos  $I_m = 0$ , y el cambio de voltaje de la corriente transmembrana  $V_m$  puede describirse usando la siguiente expresión:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{C_m} (I_{ion} - I_{stim}). \quad (2.2)$$

En esta formulación, la cual sirve de base para gran parte de los modelos iónicos presentes en la literatura, cada corriente iónica  $I_n$  se rige por la

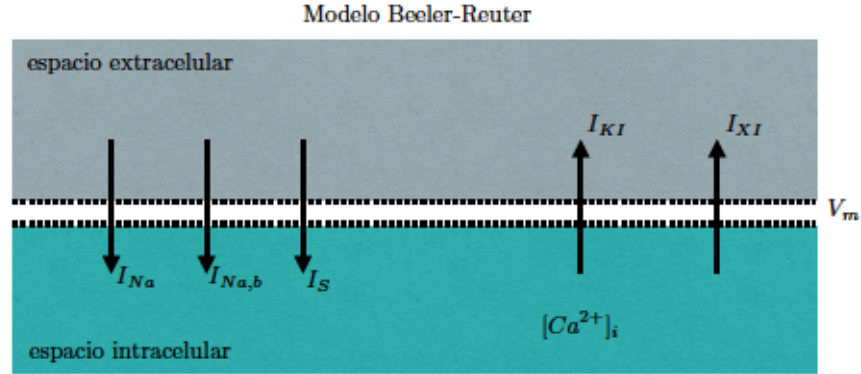


Figura 2.5: Diagrama esquemático del modelo Beeler-Reuter. Donde se puede observar las direcciones de las corrientes iónicas presentes en el modelo. Ilustración tomada de [70].

siguiente expresión

$$I_n = \bar{g}_n(V_m - V_n). \quad (2.3)$$

donde  $V_n$  es el potencial de Nerst del  $n$ -ésimo canal iónico, y  $\bar{g}_n$  es la conductancia del canal iónico.

Dada su simplicidad, el formalismo Hodgkin-Huxley se ha utilizado para desarrollar modelos de membranas y células en el tejido cardíaco cada vez más realistas. Inicialmente, se introdujeron modelos basados en experimentos con animales, hoy en día, podemos encontrar modelos que incluyen descripciones detalladas del comportamiento de las estructuras intracelulares, así como de la influencia de las terapias farmacéuticas.

En la siguiente sección, se describen algunos de los mas importantes modelos electrofisiológicos de célula cardíaca. Para una descripción mas extendida, en [70, pag. 172] se muestra una tabla resumida con algunos de los mas importantes modelos presentados hasta el 2003.

### 2.3.1.2. Modelo de Beeler y Reuter

En el año 1977, Beeler y Reuter [6] presentaron un modelo de ocho variables que describe la electrofisiología de las fibras del miocardio ventricular en mamíferos. Se compone de cuatro de las ocho diferentes corrientes iónicas conocidas en el momento en el músculo cardíaco. Las variables del modelo son: el voltaje transmembrana  $V_m$ , la concentración intracelular de calcio  $[Ca^{2+}]_i$  y seis parámetros de activación e inactivación que controlan la conductancia de la membrana celular. Cada uno de estos parámetros se rige por una

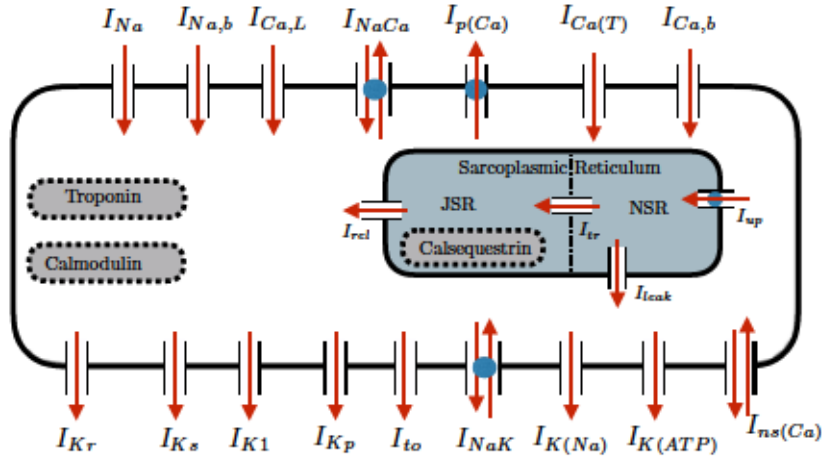


Figura 2.6: Diagrama esquemático del modelo LRd07 para un miocito ventricular.

ecuación de Hodgkin-Huxley con coeficientes de velocidad de transferencia específicamente elegidos [70].

Este modelo es capaz de describir fenómenos experimentales tales como la recuperación lenta de la inactivación del sistema de sodio, la dependencia de frecuencia de la duración del potencial de acción. Sin embargo, la principal característica adicional del modelo de corriente iónica Beeler-Reuter es la incorporación de una representación de la concentración de calcio intracelular. En la Figura 2.5 se muestra un diagrama esquemático de las direcciones de las corrientes iónicas para este modelo.

### 2.3.1.3. Modelo de Luo Rudy

Entre los modelos de tipo electrofisiológico mas referenciados actualmente se encuentra el propuesto por Luo y Rudy [51], el cual describe el comportamiento de las células ventriculares de un cobayo. El modelo es una continuación del propuesto por Beeler y Reuter usando una formulación similar con datos experimentales mas recientes, originalmente se compone de un total de seis corrientes iónicas y ocho variables de estado. Sin embargo, ha sido actualizado varias veces desde que fue publicado, gracias a información experimental mas reciente. A continuación se muestra una breve descripción de cada una de las aportaciones para cada versión del modelo de LR [2]:

- LRd91 el principal aporte de esta versión con respecto al modelo presentado por Beeler y Reuter, está en la descripción detallada de la

corriente no dependiente del tiempo de  $K^+$ . la cual ha sido separada en tres distintas corrientes:  $I_{K1}$ ,  $I_{Kp}$ ,  $I_b$  [51].

- LRd95 Incluye dos corrientes separadas:  $I_{Kr}$  y  $I_{Ks}$ , las cuales ayudan a describir con mayor detalle la corriente de potasio que depende del tiempo [84].
- LRd99 redefine la corriente  $I_{Ks}$  y reformula la corriente  $I_{rel,CICR}$  la cual describe la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico [78].
- LRd00 reformula la corriente  $I_{rel,CICR}$  y el intercambiador de sodio-potasio  $I_{NaCa}$  [23].
- LRd07 incluye información actualizada de experimentos sobre la corriente  $I_{Ca(L)}$ , además, mejora el proceso de captación de calcio en retículos sarcoplásmico [50].

La Figura 2.6 muestra un diagrama de las corrientes iónicas presentes en la versión LRd07 del modelo de Luo-Rud[50]

### 2.3.2. Modelos simplificados

A diferencia de los modelos electrofisiológicos, los modelos simplificados (o de tipo fenomenológicos) están orientados a minimizar la complejidad de los primeros. Este tipo de modelos intentan reproducir, de una manera simple, los efectos mas importantes de las distintas corrientes iónicas.

#### 2.3.2.1. Modelo de FitzHugh-Nagumo

Entre los modelos fenomenológicos mas importantes se tiene el propuesto por FitzHugh y Nagumo [30, 59]. El sistema fue presentado primero por FitzHugh en el año 1961, el cual se basa en las ecuaciones de van der Pol [20], y al momento de proponerlo lo llamó el modelo de *Bonhoeffer-van der Pol*. Posteriormente, Nagumo et al, en el año 1962, desarrollaron el circuito equivalente que describe un prototipo de un sistema excitable, como por ejemplo una neurona. La principal motivación de este modelo fue, por un lado, dada las complicaciones computacionales de la época, obtener un modelo que pudiera explicar las propiedades básicas de la excitabilidad de un medio, con un sistema mucho mas sencillo que el propuesto por Hodgkin y Huxley. Esto se logró aislando conceptualmente las propiedades matemáticas de la excitación y la propagación electroquímicas del flujo de iones de sodio y potasio. El modelo matemático consiste en un sistema de dos variables de estado como se muestra a continuación



$$\frac{dv}{dt} = \frac{v - \frac{v^3}{3} - w}{\epsilon} + D\nabla^2 v, \quad (2.4)$$

$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(v + \beta - \gamma w), \quad (2.5)$$

donde  $v$  representa el potencial transmembrana y  $w$  viene a ser la recuperación de la célula, la cual se asume como una dinámica lineal. Los valores de los parámetros se toman típicamente entre  $0 < |\beta| < \sqrt{3}$ ,  $0 < \gamma < 1$  y  $\epsilon \ll 1$ . En el caso de simular un tejido cardíaco, se agrega un parámetro de difusión para la ecuación de  $v$ , la cual fue propuesta principalmente por Nagumo.

Esta aproximación ha sido ampliamente usada en la literatura por su simplicidad y capacidad de generalización. Sin embargo, carece de muchas propiedades importantes como por ejemplo la falta de escalas temporales separadas para la despolarización y la repolarización, además, no cuenta con una tasa para ajustar el APD. Por otro lado, este modelo no tiene en cuenta un intervalo diastólico mínimo distinto de cero, lo cual es una característica clave en las células cardíacas.

Por esta razón, y dado que no toma en cuenta ningún proceso iónico real, el modelo de FitzHugh-Nagumo raramente es utilizado para representar mas que las propiedades mas generales de la actividad eléctrica cardíaca tales como el proceso de excitación y propagación.

### 2.3.2.2. Modelo de Mitchell y Schaeffer

Desde el trabajo de Hodgkin y Huxley, se han propuesto distintos, y cada vez mas complicados, modelos basados en sofisticados experimentos. Sin embargo, luego de varios estudios Fenton y Karma [24, 25, 26]; plantearon un modelo de complejidad mínima que reproduce, cualitativamente, el comportamiento de modelos mas fisiológicos. Basados en esta idea, Mitchell y Schaeffer [57] formulan un modelo de sólo dos corrientes que, de acuerdo a los autores, es capaz de reproducir el fenómeno de restitución.

El modelo de las dos corrientes (TC, del inglés (*Two-Current model*)), se puede obtener, luego de varias reescalas, como un caso especial de las ecuaciones presentadas por Karma [42] y es similar en esencia al enfoque fenomenológico propuesto por FitzHugh-Nagumo [29, 29]. Una de las grandes ventajas que tiene el modelo TC, es que contiene cuatro constantes temporales, que corresponden a las cuatro fases del potencial de acción cardíaco: iniciación, meseta, decaimiento y recuperación. A diferencia del modelo de FitzHugh-Nagumo que está compuesto de solo dos constantes de tiempo [13].

Además, debido a su simplicidad, el modelo puede ser entendido analíticamente sin recurrir a simulaciones numéricas. Esto permite determinar mas completamente cómo los diferentes parámetros del modelo afectan a su comportamiento, proporcionando de este modo una idea de modelos mas realistas. De igual manera, la simplicidad de las ecuaciones puede facilitar el cómputo de simulaciones extendidas. Se compone de sólo dos ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) de dos variables: el potencial transmembrana  $v$  y la puerta de inactivación  $h$ , ambas variables son adimensionales y están escaladas entre 0 y 1. La ecuación del voltaje se define como:

$$\frac{dv}{dt} = f(v, h) = J_{in}(v, h) + J_{out}(v) + J_{stim}(t), \quad (2.6)$$

donde  $f(v, h)$  es la suma de las corrientes de entrada, de salida y una fuente externa de estimulación, dadas por

$$J_{in}(v, h) = \frac{h}{\tau_{in}} v^2 (1 - v), \quad (2.7)$$

$$J_{out}(v, h) = -\frac{v}{\tau_{out}}. \quad (2.8)$$

La corriente de entrada  $J_{in}$  representa la combinación de todas las corrientes que aumentan el voltaje a través de la membrana (principalmente sodio y calcio). Por otro lado, la corriente de salida  $J_{out}$ , es la combinación de todas las corrientes que disminuyen el potencial de membrana (principalmente potasio). La corriente de estímulo  $J_{stim}$ , es una corriente externa que inicia la activación de la célula. La otra variable, la puerta de inactivación  $h$ , que regula el flujo de la corriente de entrada, se rige por la siguiente ODE

$$\frac{dh}{dt} = G(v, h) = \begin{cases} (1 - h)/\tau_{open}, & v < v_{crit} \\ -h/\tau_{close}, & v \geq v_{crit} \end{cases} \quad (2.9)$$

Otros ejemplos mas recientes de modelos fenomenológicos que se encuentran en la literatura son: El modelo de Cantalapiedra [14] que está compuesto de cinco variables y se basa en el modelo de las tres variables iónicas propuesto por Fenton y Karma del año 1998 [26], este modelo es de especial interés para el estudio del síndrome de Brugada [10]. El modelo mínimo (en inglés *The minimal model*), propuesto por Bueno-Orovio et al [11], el cual consiste en cuatro variables basado, de igual manera, en el modelo de Fenton y Karma. De acuerdo a sus autores, este modelo contiene la mínima cantidad de variables necesarias para obtener distintas formas de potenciales de acción realistas.

## 2.4. Modelos de propagación cardíaca

Dependiendo de si el sustrato cardíaco es considerado como sólo uno o dos medios (intracelular y extracelular) es común para distinguir entre dos tipos de modelo: monodominio y bidominio. El primero de ellos se basa en la siguiente forma general

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \nabla \cdot D \nabla v + I, \quad (2.10)$$

donde  $v$  es el potencial transmembrana, la variable que marca el estado de excitación del tejido;  $D$  representa la conductividad, el cual es un tensor que indica las propiedades de conducción del tejido cardíaco y la variable  $I$  se asocia al término fuente de la ecuación, la cual está compuesta de las corrientes iónicas envueltas en la generación de la actividad eléctrica. Por otro lado, se tiene el modelo bidominio, la cual es una extensión del modelo monodominio incluyendo los efectos del sustrato extracelular, en general, se puede describir de la siguiente forma

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} = \nabla \cdot D_i \nabla v_i + I_i, \quad (2.11)$$

$$\frac{\partial v_e}{\partial t} = \nabla \cdot D_e \nabla v_e + I_e, \quad (2.12)$$

donde, análogamente,  $v_i$  y  $v_e$  representan el potencial intracelular y extracelular, respectivamente;  $D_i$  y  $D_e$  simbolizan la conductividad para cada sustrato; y finalmente,  $I_i$  e  $I_e$  son las respectivas corrientes iónicas. El modelo bidominio se considera, desde el punto de vista macroscópico mas realista que el modelo monodominio. Sin embargo, Potse et al en [64] realizaron simulaciones de un corazón humano para ambos modelos, encontrando pocas diferencias entre ambas aproximaciones. La propagación de la activación se observó solo 2% mas rápida en el caso del modelo bidominio. En el caso de los electrocardiogramas simulados, se encontró que eran visualmente indistinguibles.

En el supuesto donde se considere igualdad de anisotropía, la conductividad en las dos regiones se puede relacionar con una constante:  $D_i = k D_e$ . Por lo tanto, se obtiene que las ecuaciones bidominio se reducen a una formulación monodominio [35]. Por lo tanto, la presencia de la igualdad de anisotropía será la diferencia entre el uso de un modelo de monodominio o bidominio.



## 2.5. Métodos de registro de la actividad eléctrica

La propagación de la excitación eléctrica en el corazón es un fenómeno con características espaciales y temporales. Por lo tanto, debe ser registrado utilizando un método de enmarcado en estos espacios. En la actualidad, se puede encontrar una gran cantidad de técnicas basadas en sistemas electrocardiográficos, magneto cardiográficos o sistemas de mapeo ópticos, que se han desarrollado con el fin de grabar la propagación de la excitación eléctrica. En particular, los sistemas electrocardiográficos registran la actividad eléctrica utilizando electrodos y procesamiento de la señal [70].

### 2.5.1. Electrocardiograma

A pesar de su simplicidad, el electrocardiograma (ECG) es la herramienta no invasiva más utilizada para registrar la actividad eléctrica del corazón. En el año de 1889, Augustus Waller empleó esta técnica por primera vez en un corazón humano usando un voltímetro capilar como dispositivo de registro [79]. Años mas tarde, Wilem Einthoven fue galardonado con el Premio Nobel en Medicina en 1924 por sus contribuciones en el uso de esta técnica[22]. Siendo el responsable de introducir muchos de los conceptos usados actualmente, como por ejemplo, el etiquetado de las distintas curvas, la definición de algunos lugares de registro estándar, entre otros aportes [7]. Einthoven, utilizó las letras del alfabeto: P, Q, R, S, T y U, para etiquetar las distintas curvas presentes en el electrocardiograma, este tipo de etiquetado sirve como base para la caracterización del ECG para ciertas patologías. En la Figura 2.7, se muestra el ECG de un corazón en circunstancias normales, con su respectivo etiquetado.

El ECG representa la actividad eléctrica de todo el corazón, describiendo la suma de todos los potenciales de acción generados en el tejido cardíaco. La lejanía entre los electrodos del ECG colocados en la superficie corporal y el corazón permite extraer información acerca de su funcionamiento global. Con esta técnica se detectan y amplifican en la superficie del cuerpo los pequeños cambios eléctricos que se produce cuando el tejido cardíaco se despolariza durante cada latido del corazón. Por tanto, con la ayuda de electrodos colocados en posiciones estratégicas, se puede detectar un amplio conjunto de patologías cardíacas.

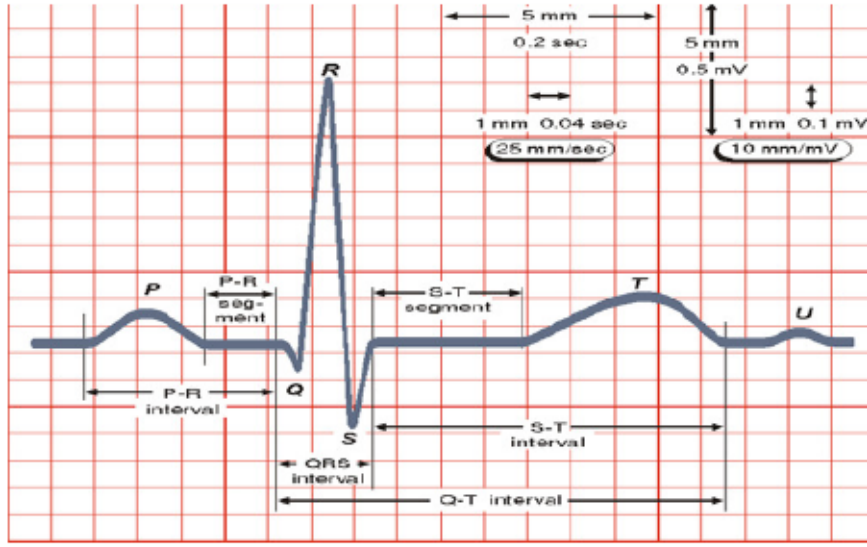


Figura 2.7: Etiquetas de las distintas curvas del ECG

### Modelo de medidas remotas

Sea  $V_m$  el potencial transmembrana calculado mediante la aproximación monodominio. Siguiendo la Teoría Conductor de Volumen (en inglés, *Volume Conductor Theory* [54]), el potencial en cualquier punto  $\mathbf{r}_i = (x', y', z')$  del  $i$ -ésimo electrodo se puede obtener de la siguiente expresión:

$$\varphi^i(\mathbf{r}; t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_{\Omega} \frac{\kappa \nabla^2 V_m(\mathbf{r}, t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} d\Omega, \quad (2.13)$$

donde  $\sigma$  representa la conductividad del medio y  $\mathbf{r} = (x', y', z')$  representa de la célula en el tejido cardíaco.

## 2.6. El problema directo en electrocardiología

El problema directo en electrocardiografía consiste en el cálculo de los potenciales de la superficie corporal o en la superficie del corazón asociados a una determinada distribución de potenciales transmembrana dentro del corazón, bien a partir de dipolos que representan la actividad eléctrica del corazón o de potenciales en el epicardio. En este sentido, Gulrajani [53] engloba el problema directo en dos enfoques diferentes: soluciones en términos de la distribución del potencial y soluciones en términos de frentes de activación. En este Tesis, se tomará en cuenta solo el primer caso con sus dos subdivisiones: (1) medidas remotas tomadas desde la superficie del torso

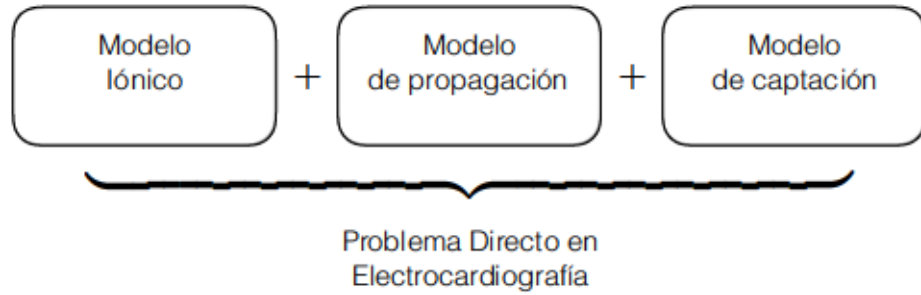


Figura 2.8: Composición del Problema Directo en Electrocardiografía para la generación de datos sintéticos. Ilustración tomada de [54]

y (2) medidas intracavitarias (véase Figura 2.9). Para estos dos escenarios, se puede decir que el problema directo está formado por la composición de: un modelo iónico, un modelo de propagación y por último un modelo de captación (véase Figura 2.8).

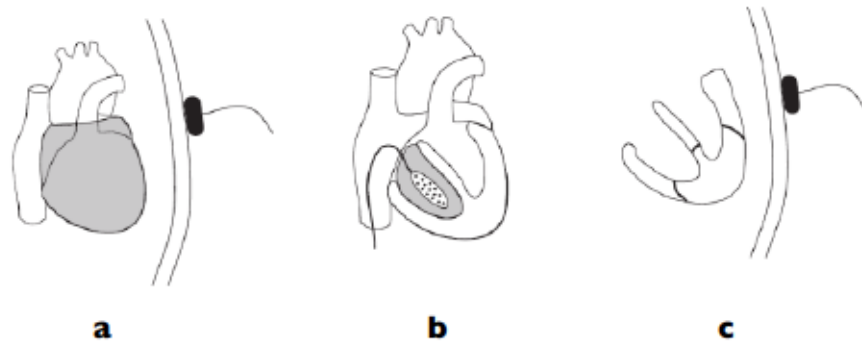


Figura 2.9: Tipos de formulaciones del problema directo en electrocardiografía. (a) Solución en términos de potenciales y medidas remotas obtenidas por electrodos situados en la superficie del torso. (b) Solución en términos de potenciales y medidas remotas obtenidas por electrodos intracavitarios. (c) Solución en términos de frentes de activación

## 2.7. Isquemia miocárdica

La cardiopatía isquémica se produce cuando se bloquea una o más arterias coronarias que suministran sangre al miocardio, por lo que el tejido cardíaco no recibe suficiente oxígeno. Esta alteración podría ocasionar la muerte del tejido, condición que se conoce como infarto cardíaco. Estudios experimentales muestran que, luego de la obstrucción de la arteria, se obtienen cambios importantes en el comportamiento electrofisiológicos del tejido, tales como la disminución de la amplitud y duración del potencial de acción. Estos cambios se pueden deber por un lado por la supresión de oxígeno en el tejido y por otro lado por la acumulación de sustrato como el potasio en el tejido extracelular[58, 85]. Estos cambios eléctricos en el tejido son causados principalmente por hipoxia, hipercalemia y acidosis.

- **Hipoxia.** Es una condición patológica en la cual el tejido cardíaco se priva de un correcto suministro de oxígeno. Lo cual causa una reducción significativa en la duración del potencial de acción para las células cardíacas.
- **Hipercalemia.** Se refiere a la elevación de la concentración extracelular de potasio lo cual disminuye la excitabilidad y retrasa el periodo de recuperación del tejido cardíaco. Una de las mayores consecuencias electrofisiológicas de la hipercalemia son el incremento del potencial de restitución y la decrecimiento de la elevación máxima del potencial de acción, lo que conlleva a una disminución de la amplitud del potencial de acción y la velocidad de conducción.
- **Acidosis.** Se produce por una reducción del pH, lo cual disminuye la conductancia máxima de las corrientes de sodio y calcio. Los efectos de la acidosis se manifiestan como una reducción de la amplitud del potencial de acción y un incremento del potencial de restitución.

Estas alteraciones en la actividad eléctrica del corazón debido a la presencia de tejido isquémico. Estos cambios se presentan principalmente en las formas de la curva ST-T y la onda Q (véase Figura 2.10). De la elevación de la curva ST se pueden extraer información importante tales como localización de la arteria relacionada con la isquemia o estimación del tamaño de la zona afectada [9].

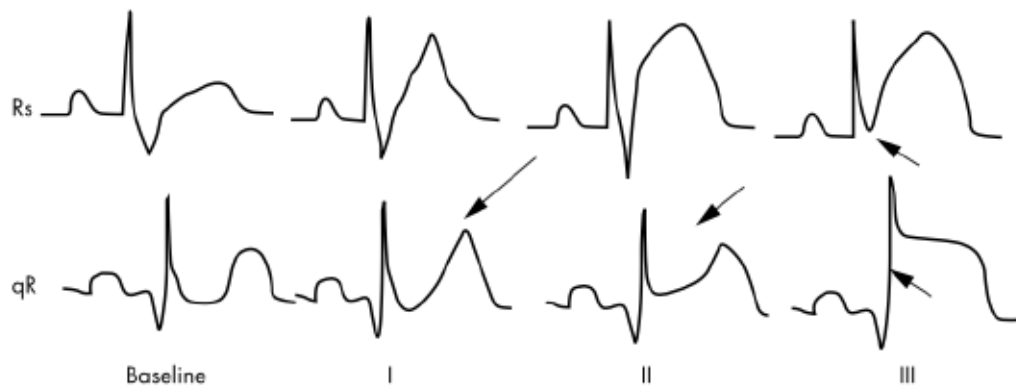


Figura 2.10: Cambios en la elevación de la curva ST bajo la presencia de isquemia. Para cada una de las fases (I, II e III) se puede observar como la elevación de la curva ST aumenta a medida que el grado de la zona afectada es mayor. Figura tomada de [9].



## Capítulo 3

# El problema inverso en electrocardiología

*Most people, if you describe a train of events to them will tell you what the result would be. They can put those events together in their minds, and argue from them that something will come to pass. There are few people, however, who, if you told them a result, would be able to evolve from their own inner consciousness what the steps were which led up to that result. This power is what I mean when I talk of reasoning backward, or analytically.*

Sherlock Holmes  
A Study in Scarlet  
Sir Arthur Conan Doyle (1887).

El presente capítulo se dedica al concepto y los enfoques más importantes del problema inverso, haciendo especial énfasis en el problema inverso en electrocardiografía. El capítulo comienza con una breve descripción del problema inverso y algunos ejemplos de aplicaciones encontrados en la literatura. Posteriormente, se analiza por qué la condición de *mal planteado* (del inglés *ill-posed*) puede ser un reto en la resolución de un problema inverso. Además, se introducen los distintos planteamientos entorno al problema inverso en electrocardiografía, el cual consiste en la caracterización de eventos cardíacos a partir de medidas remotas, bien intracavitáreas o tomadas en la superficie del torso. Finalmente, se presentan los métodos clásicos de regularización y el estado del arte de los aportes más recientes en el área del problema inverso en electrocardiografía.

### 3.1. El problema inverso

En matemáticas, se dice que dos problemas son inversos si en la formulación de cada uno está relacionada parte o toda la solución del otro [43]. Uno de los ejemplos mas sencillos para ilustrar la relación entre un problema directo e inverso es el siguiente: si definimos como problema directo la multiplicación de dos números naturales  $a$  y  $b$  del cual se obtiene cierta valor  $c$ , el problema inverso asociado a este ejemplo sería la factorización (o descomposición factorial) de este número  $c$ . En el caso de que  $a$  o  $b$ , no sean en principio números primos, se obtendrían claramente distintas soluciones en el problema inverso. Este simple ejemplo, ilustra una de las principales dificultades que albergan la resolución de los problemas inversos. En general, se puede decir que en un problema directo se calcula el *efecto* de cierta *causa*, por otro lado, en un problema inverso se tiene el *efecto* del cual se desea determinar la *causa* (véase Figura 3.1).

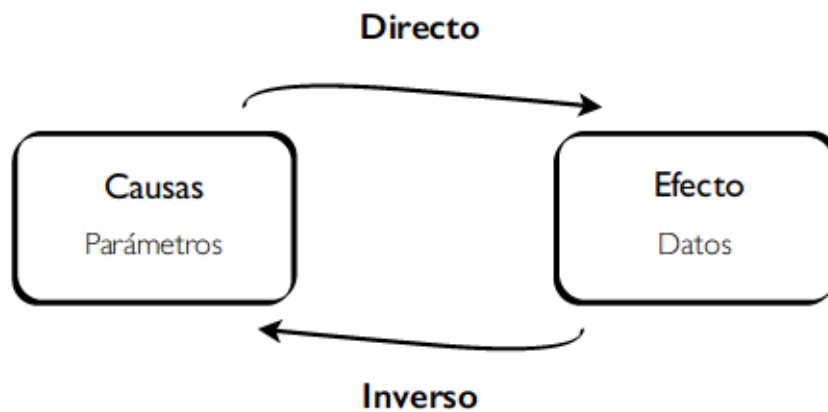


Figura 3.1: Proceso del problema directo e inverso. El problema directo busca, en base a unas causas, calcular los efectos, mientras que el problema inverso intenta, en base a la observación de los efectos, determinar las causas que lo originaron

La situación más habitual que da lugar a un problema inverso es la necesidad de interpretar las mediciones físicas de un sistema o fenómeno desconocido de interés. Pensando en la formulación discreta de los problemas inversos, dado un problema lineal  $Ax = b$ , el problema directo consiste en calcular, mediante el producto de la matriz y el vector, los datos de salida  $b$ , donde  $A$  representa el sistema o el modelo y  $x$  el vector de parámetros. Por otro lado, el problema inverso en este caso consiste en obtener el vector de

parámetros o causas  $x$ , dado un vector de consecuencias  $b$ . En el campo del álgebra lineal, se conoce que dependiendo de las propiedades de la matriz  $A$ , la inversión de esta matriz puede o no darse de manera sencilla. En general, en aplicaciones más realistas esta inversión no es siempre posible. Pensando en esta idea, Jacques Hadamard (1865-1963) definió los problemas *bien planteados* (del inglés, *well-posed*), de la siguiente manera:

- 1.- El problema tiene que tener solución (*existencia*).
- 2.- El problema debe tener, a lo sumo, una solución (*unicidad*).
- 3.- La solución debe depender continuamente de los datos de entrada (*estabilidad*).

Por otro lado, un problema se dice *mal planteado* (del inglés, *ill-posed* o *ill-conditioned*), si al menos una de estas condiciones no se cumple. La condición número 3 tiene consecuencias importantes para la solución de los problemas mal planteados en situaciones realistas, debido a que la presencia de ruido o errores en la toma de los datos puede presentar inestabilidades numéricas en la solución. En general, los problemas inversos obtenidos de situaciones reales son comúnmente problemas mal planteados.

### 3.1.1. Ejemplos de problemas inversos

Como se comentó anteriormente, los problemas inversos se encuentran en una infinidad de aplicaciones prácticas, en distintas áreas de estudio, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes:

- **¿Es posible escuchar la forma de un tambor?** Es el título del artículo publicado por Mark Kac en el año 1966 [40], en el cual se plantea la posibilidad de inferir la forma de un tambor, basándose en el sonido que produce. Desde el punto de vista matemático, usando las ecuaciones de Helmholtz, es posible calcular las frecuencias en las cuales puede vibrar la membrana del tambor, si se conoce su forma. El problema inverso en este caso es, intentar predecir la forma de cierto tambor conociendo las frecuencias a la cual vibra. Este problema mantuvo a la comunidad científica bastante interesada, hasta que en el año 1992 Gordon, Webb y Wolpert [33] dieron con una respuesta al problema planteado. Ellos encontraron que para ciertos casos, no era posible predecir la forma del tambor ya que muchos compartían la misma frecuencia, sin embargo alguna información podía deducirse. Posteriormente, Steve Zelditch [83] demostró que la respuesta a la pregunta de Kac era positiva, imponiendo ciertas restricciones.

- **Alegoría de la caverna de Platón.** En un contexto mas filosófico, Platón explica, usando esta alegoría, como se puede captar la existencia de los dos mundos que plantea su teoría filosófica: el mundo sensible y el mundo inteligible. Se basa en la reconstrucción de objetos (o de la realidad), por parte de esclavos que siempre han permanecido en la caverna, basados únicamente en la observación de las sombras reflejadas en la pared de la caverna. Actualmente es considerada una de las alegorías mas célebres de la historia de la filosofía y uno de los problemas inversos mas antiguos.
- **Ajuste de modelos.** Probablemente uno de los usos mas comunes de problemas inversos es el ajuste de parámetros de un modelo teórico, basados en ciertos datos observados. Supongamos que se tiene un conjunto de puntos  $(x_i, y_i)$ , los cuales representan un fenómeno del cual se desea ajustar a un modelo para o bien, predecir futuros acontecimientos, o calcular de manera explícita el valor de salida  $y$ , conociendo un valor de entrada  $x$ , es decir, dada la siguiente ecuación:

$$y(x) = c_0 + c_1x + c_2x^2 + \cdots + c_{n-1}x^{n-1} + c_nx^n \quad (3.1)$$

se desea determinar los valores de los parámetros  $c_i$ . Este tipo de problemas son bastante comunes en el área de estadística o análisis de datos donde métodos como *Mínimos Cuadrados* juegan un papel importante.

- **Geofísica.** El uso de medidas sísmicas para determinar la localización del epicentro de un terremoto, de señales ultrasónicas para inferir la estructura del interior de la Tierra, o estimar la densidad de una roca son aplicaciones comunes y de gran interés en la geofísica. La caracterización de yacimientos petroleros usando datos de producción es otra de las aplicaciones en el área de la geofísica que más interés genera, dado los grandes beneficios económicos que conlleva el conocimiento de la localización y calidad del yacimiento. Distintas herramientas se han propuesto para resolver este problema desde el enfoque matemático [21, 32].
- **Medicina.** Por último, una de las áreas en las que los problemas inversos tienen mas aplicaciones es el campo de la medicina. Es evidente la necesidad en este ámbito de proporcionar diagnósticos o gestionar patologías mediante el uso de métodos no invasivos para el paciente. Por otro lado, todos los problemas de diagnóstico son de tipo inverso, dado que se intenta analizar en base a ciertos síntomas y signos las



causas subyacentes. Un ejemplo de una aplicación en esta área se presenta en el trabajo de Irishina y colaboradores [38], donde proponen un procedimiento inverso basado en funciones de nivel para la detección temprana de cáncer de mama a partir de datos de microondas. Otro ejemplo común de problemas inversos en medicina se encuentra en el caso de la tomografía de rayos X, en el cual el problema directo sería averiguar que tipo de imágenes de proyección de rayos X se obtienen de un paciente cuyos órganos internos se conocen con precisión. El problema inverso correspondiente es reconstruir la estructura tridimensional del interior del paciente dada una colección de imágenes de rayos X tomadas desde distintas direcciones.

## 3.2. El crimen inverso

Una de las estrategias más comunes al momento de evaluar la bondad de un método para resolver problemas inversos, es utilizar datos sintéticos con ruido simulados con el mismo modelo del cual se basa el método inverso. El uso de esta práctica, fue definida por Colton y Kress como el *crimen inverso* [19]. Además, advierten que esta acción podría acarrear inversiones triviales y por lo tanto, soluciones demasiado optimistas (en inglés, *too-good-to-be-truth reconstructions*[73]). En este sentido, de forma de evitar el *crimen inverso* sugieren que los datos sintéticos obtenidos en el procedimiento directo no tenga conexión con el modelo usado en el inverso. Pocos autores han desarrollado este problema, sin embargo Armand Wirgin [5] plantea las siguientes preguntas entorno al crimen inverso:

- 1.- ¿Qué significa el término "no conexión" entre el modelo empleado en el procedimiento inverso y directo?
- 2.- ¿Qué tipo de reconstrucciones de los parámetros desconocidos se pueden obtener si no existe conexión entre los modelos del procedimiento inverso y directo?
- 3.- ¿Es realmente necesario evitar siempre el crimen inverso?
- 4.- ¿Las inversiones realizadas cometiendo crimen inverso son siempre triviales?

La respuesta a cada una de estas preguntas son difíciles de contestar en un entorno generalizado, sin embargo, en cuanto a la pregunta de si el crimen inverso se debe siempre evitar Wirgin argumenta que para ciertos

casos la omisión del crimen inverso revelaría la no-unicidad de la solución del problema inverso, lo cual en términos prácticos es una característica de interés.

Por otro lado, en la literatura se pueden encontrar distintos planteamientos para intentar disminuir los efectos del crimen inverso, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes:

- **Introducir un término de ruido.** Una de las prácticas mas usuales al momento de analizar el comportamiento de un procedimiento inverso mitigando los efectos del crimen inverso es el de añadir de ruido a los datos generados sintéticamente, en particular Wang y colaboradores en [80] incluyen distintos niveles de ruido a los datos de entrada para analizar el método inverso que proponen.
- **Distintas discretizaciones.** Otra forma de evitar el crimen inverso es definiendo distintas discretizaciones para generar los datos sintéticos y los datos obtenidos del procedimiento inverso. Un ejemplo de esta práctica se puede encontrar en el trabajo de Kaipio et al [41], en la cual definen un mallado mas fino para el problema directo y uno un poco mas grueso para la reconstrucción inversa aplicado a un ejemplo estadístico.
- **Distintos modelos.** Siguiendo la definición dada por Colton y Kress, una forma evidente de evitar el crimen inverso sería el implementar distintos modelos para generar los datos del procedimiento directo e inverso. Sin embargo, esta práctica es de las menos comunes en la literatura. En el caso del problema inverso en electrocardiografía, un ejemplo de este uso se muestra en el trabajo presentado en esta Tesis Doctoral [17].

Vale la pena recordar que el crimen inverso no se produce cuando los datos de entrada se obtienen de mediciones reales; es un problema aplicable sólo a estudios donde los datos observados son simulados.



### 3.3. El problema inverso en electrocardiografía

El problema inverso en electrocardiografía consiste en la caracterización de la dinámica eléctrica del tejido cardíaco, basado en la observación de señales tomadas a cierta distancia de las fuentes eléctricas, bien dentro del cuerpo o en la superficie del torso o extremidades. En el campo de la medicina, el interés relacionado a este problema viene dado por la posibilidad de diagnosticar posibles anomalías en el tejido cardíaco de estas señales observadas. Sin embargo, dada la naturaleza mal planteada del problema inverso debida a la presencia de ruido en la medición de las señales, errores en la solución del problema directo o ambigüedades entre las distintas fuentes, no es posible obtener la solución de este problema de manera directa [61]. Por lo tanto, para resolver el problema inverso es necesario encontrar una forma de seleccionar una solución que se adapte a la naturaleza del problema usando la información disponible. La manera mas usual de plantear este problema es mediante la minimización de la diferencia entre la señal observada y la obtenida de una solución del problema directo. Esta diferencia se conoce comúnmente como el error residual. No obstante, debido a que el problema inverso en electrocardiografía es un problema *mal planteado*, la solución derivada de la minimización de este error residual no es, en la mayoría de los casos, realista. Por lo que es necesaria la incorporación de métodos mas avanzados.

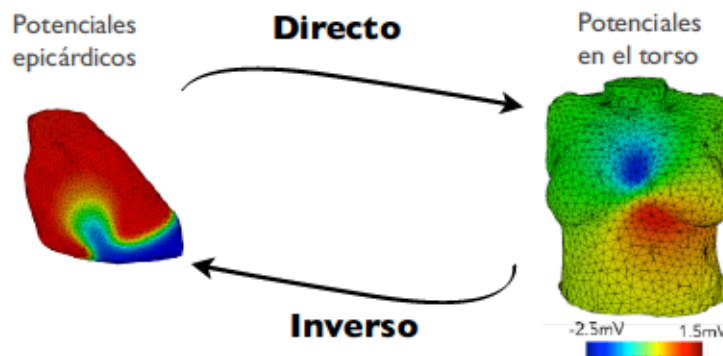


Figura 3.2: Proceso del problema directo e inverso en electrocardiografía.

En este sentido, se han estudiado diferentes enfoques para la resolución del problema inverso. Muchas de estas técnicas utilizan una representación matricial del torso (Tikhonov, Twomey, etc). El resultado de esta representación matricial es la llamada *matriz de transferencia*  $A$ , en la que cada

columna está asociada a los valores del potencial eléctrico tomada por cierto electrodo, es decir, esta matriz tiene un número de filas igual al número de los electrodos y un número de columnas igual al número de electrodos considerados [77]. En este punto, las mediciones de ECG se pueden calcular de manera sencilla con el producto matriz-vector  $AV_e = V_t$  donde  $V_e$  es un vector que contiene el valor de la dinámica eléctrica en la superficie del corazón, que es lo que se desea obtener en el problema inverso.

### 3.4. Métodos clásicos de regularización

La idea de regularización consiste en introducir ciertas restricciones, deducidas de alguna información previa que se tenga del sistema, para forzar a que la solución sea razonablemente cercana a lo que esperamos. Con el fin de conseguirlo, distintas técnicas de regularización se han propuesto. Estos métodos se pueden interpretar en términos de álgebra lineal, física, estadística, procesamiento de imágenes, entre otros campos. A continuación, se explicaran algunas de las técnicas de regularización mas utilizadas.

#### 3.4.1. Regularización de Tikhonov

Es una de las técnicas de regularización de problemas mal condicionados mas usadas [74], siendo considerada como referencia al momento de comparar nuevas técnicas de regularización. Se basa en la minimización de la norma de los residuos mientras se incorpora información adicional sobre el sistema. Siguiendo la notación, la regularización de Tikhonov se puede expresar en forma general como sigue:

$$h_\lambda = \min_{V_e} \{ \|AV_e - V_t\|_2 + \lambda^2 \|QV_e\|_2 \} \quad (3.2)$$

donde  $A$  representa la matriz de transferencia,  $V_e$  y  $V_t$  son el potencial en el epicardio y en el torso, respectivamente; y  $\lambda$  representa el parámetro de regularización que controla el peso del término de regularización. Este parámetro se escoge típicamente por la *curva L* (ver Sección 3.4.3).

Del lado de la restricción, encontramos el operador  $Q$ . En esta configuración, si  $Q$  es la matriz identidad, la solución  $h_\lambda$  es la . Por otro lado, si  $Q$  aproxima la primera o segunda derivada espacial, a continuación,  $h_{\lambda}$  sería la solución de Tikhonov de primer o segundo orden, respectivamente. En este caso, se está obligado a tener un gradiente de superficie lisa o curvatura.

Distintos enfoques de la restricción se han estudiado con el fin de mejorar la precisión de la solución obtenida con la regularización de Tikhonov. En este

sentido, [31] aplica un sistema de regularización basado en la penalización de la norma L1 de la derivada del potencial y compara las soluciones de este esquema con la regularización de Tikhonov basada en la norma L2. En el trabajo mencionado, los autores demostraron que, en general, el esquema de L1-norma aplicado al problema inverso en electrocardiografía produce una reconstrucción más precisa en comparación con los métodos Tikhonov de norma L2 estándar.

### 3.4.2. Regularización de Twomey

Como se ha mencionado anteriormente, la dinámica eléctrica cardíaca es un proceso continuo en el tiempo. Por lo tanto, no es de extrañar que se planteen para este problema regularizaciones que intenten aprovechar esta correlación temporal. La regularización de Twomey [76] es una modificación de la regularización de Tikhonov que en lugar de imponer restricciones sobre la magnitud de la solución o de sus derivadas, intenta minimizar la diferencia entre la solución,  $\vec{x}$ , y una estimación de la solución,  $\vec{p}$ . La función objetivo para este problema se define de la siguiente forma:

$$\hat{x}_\lambda = \min_{\vec{x}} \{ \|\vec{A}\vec{x} - \vec{b}\|_2 + \lambda^2 \|\vec{x} - \vec{p}\|_2 \}. \quad (3.3)$$

Nótese que  $x$  depende de la estimación de  $z$ , además, la función objetivo se reduce a la regularización de Tikhonov a orden-cero cuando  $\vec{p} = \vec{0}$ .

Distintos trabajos se han realizado para estudiar la mejor elección de la estimación  $\vec{p}$ , en particular Rudy y Messinger-Rapport en [67] exploraron el uso de la distribución del potencial en el epicardio en el tiempo  $t_{i-1}$  como estimación de  $\vec{p}$  para obtener la solución  $\vec{x}$  en el tiempo  $t_i$ . Otra forma de calcular  $\vec{p}$  es prediciendo la solución de los instantes de tiempo anteriores usando la expansión truncada de la serie de Taylor como sigue:

$$\vec{x}(t_j) = \vec{x}(t_{j-1}) + h\dot{\vec{x}}(t_{j-1}), \quad (3.4)$$

donde  $j$  se refiere al instante de tiempo presente,  $\dot{\vec{x}}(t_{j-1})$  representa la derivada con respecto al tiempo de  $\vec{p} = \vec{x}(t_{j-1})$ , el cual es el potencial del epicardio del instante de tiempo anterior, y  $h$  es el intervalo de tiempo.

Posteriormente, Oster y Rudy [62] compararon cinco métodos distintos para calcular la estimación de  $\vec{p}$  usando información temporal con el método de Tikhonov de orden-cero. Encontrando que eventos fisiológicos importantes como rupturas en el ventrículo derecho, no visibles con enfoques de tipo Tikhonov, eran detectados usando la regularización de Twomey.

### 3.4.3. Métodos para la escoger el parámetro de regularización

Muchas de los métodos de regularización incluyen un parámetro llamado *parámetro de regularización lambda* que controla el grado de suavizado o regularización que se aplica al problema. Dado que este parámetro de regularización varía, se obtienen soluciones regularizadas  $h_\lambda$  que varían con respecto al parámetro  $\lambda$ . Por esta razón, la correcta elección de este parámetro es engloba un área importante de estudio. A continuación, se presentan alguno de los métodos más usados para la elección del parámetro de regularización *lambda*. (Para un estudio más completo de los distintos métodos véase [71]).

#### Criterio de la curva-L

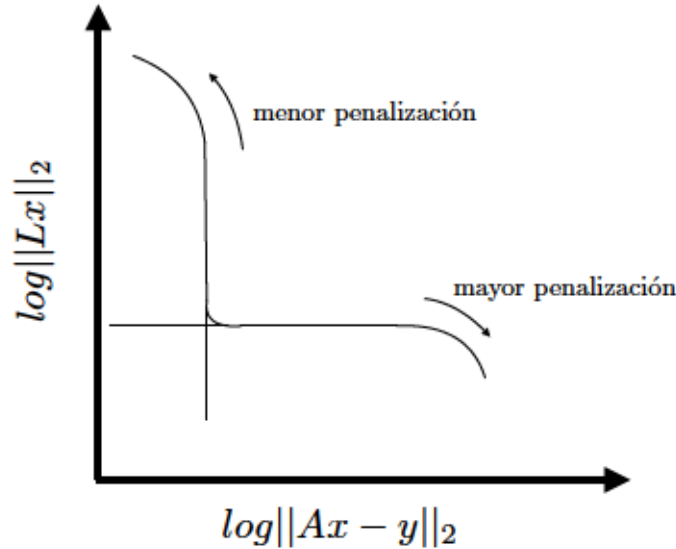


Figura 3.3: Gráfica genérica de la curva-L

Esta técnica es probablemente una de las más usadas para elegir el valor del parámetro de regularización  $\lambda$ . Su uso para resolver problemas mal condicionados de mínimos cuadrados se remonta a los trabajos de Miller [56]



y Lawson-Hanson [47]. Consiste principalmente en graficar la norma de la solución regularizada,  $\|Lx_\lambda\|$ , con respecto a la norma del correspondiente error residual,  $\|Ax_\lambda - b\|$ . Por lo que esta curva representa el compromiso entre minimizar estas dos cantidades. Una de las propiedades de este criterio es la forma de la curva obtenida, la cual tiene típicamente una forma de L muy característica cuando se dibuja en ejes logarítmicos, de ahí el nombre del criterio (véase Figura 3.4.3). El valor óptimo para el parámetro de regularización  $\lambda$  se ubica en la esquina de la curva-L.

Entre las ventajas del uso de este criterio para seleccionar el parámetro de regularización se tiene la robustez y la capacidad de tratar las perturbaciones que consisten en ruido correlacionado. Sin embargo, esta técnica presenta dos desventajas importantes: La primera limitación se refiere a la reconstrucción de soluciones exactas muy suaves. Por otro lado, tiene una limitación con respecto a su comportamiento asintótico a medida que aumenta el tamaño del problema  $n$ .

### Criterio de la curva-U

En este criterio se representa la suma de las soluciones regularizadas  $\|Lx_\lambda\|_2$  y los errores residuales correspondientes  $\|Ax_\lambda - b\|_2$ , para  $\lambda > 0$  en escalas logarítmicas:

$$U_{curva}(\lambda) = \frac{1}{\|Ax_\lambda - b\|_2} + \frac{1}{\|Lx_\lambda\|_2}. \quad (3.5)$$

Al igual que en el caso anterior, el nombre de este criterio viene dado por la forma de U de la gráfica obtenida. Donde cada lado de la curva corresponde a los parámetros de regularización donde o bien la norma de la solución regularizada  $\|Lx_\lambda\|_2$  o  $\|Ax_\lambda - b\|_2$  dominan. El valor óptimo del parámetro de regularización  $\lambda$  en este caso corresponde al punto donde la curva-U alcanza su mínimo [? ].





## Capítulo 4

# Reconstrucción de zonas isquémicas en 2D

En el presente capítulo, se analiza el uso de modelos fenomenológicos simples para resolver el problema inverso en electrocardiografía (PIE). Específicamente, se considera el problema de estimar la forma, tamaño y localización de regiones de isquémicas en un tejido cardíaco bidimensional. Para generar los datos del problema directo (medidas remotas), se propone el modelo electrofisiológico presentado por Luo-Rudy (LRd00), el cual provee una descripción detallada del comportamiento eléctrico de las células cardíacas. A este modelo, se incluyen las alteraciones electrofisiológicas propuestas por Trenor [27, 75] con el fin de simular a nivel iónico los efectos de isquemia. Estas medidas remotas obtenidas sintéticamente, se consideran como los datos *reales* en los experimentos numéricos realizados en este capítulo. Por otro lado, el proceso de inversión consiste en un algoritmo iterativo que busca reducir la diferencia entre las medidas remotas *reales* y las simuladas con un modelo fenomenológico simple. En particular, se propone el uso de modelo presentado por Mitchell y Schaeffer (*Two-current model*), para calcular las medidas remotas simuladas. El algoritmo de inversión incorpora, además, una fase semiautomática para caracterizar las propiedades de conducción del tejido cardíaco.

El capítulo está organizado de la siguiente forma. En la sección 4.2 se presenta el modelo matemático necesaria para obtener los datos simulados. En la sección 4.3, se describe el procedimiento inverso propuesto. La sección 4.4 contiene los experimentos numéricos. Finalmente, se presentan las conclusiones de este capítulo en la sección 4.5.

## 4.1. Introducción

Las arritmias cardíacas son perturbaciones en el ritmo normal del corazón producidas por un comportamiento eléctrico anormal. Son consideradas una de las mayores causas de mortalidad a nivel mundial [72]. Las arritmias cardíacas pueden ser analizadas por medio de procedimientos no invasivos con el objetivo de caracterizar la actividad eléctrica del corazón de voltajes registrados por sistemas de electrodos que no están en contacto directo con el tejido cardíaco [8, 68]. Como se comentó anteriormente, desde el punto de vista matemático el problema de reconstruir la actividad eléctrica del corazón a partir medidas remotas puede ser formulado como un problema inverso, mejor conocido como el Problema Inverso en Electrocardiografía (PIE) [34]. Los métodos para resolver el PIE combinan, en general, técnicas de procesamiento de señales y el modelaje computacional del tejido cardíaco y el medio circundante. Muchos de estos métodos consideran cada instante de tiempo de manera independiente, ignorando la correlación temporal que pudiera existir entre ellos [61]. Por lo tanto, son pocas las técnicas que incorporan la correlación temporal para reconstruir mapas que describen la actividad cardíaca.

En este trabajo, se incorpora la correlación espacio-temporal de las señales cardíacas a través de modelos matemáticos que describen la actividad eléctrica del corazón [4]. Si bien existen muchos y distintos modelos matemáticos para representar el comportamiento eléctrico del corazón, la pregunta que se hace en esta parte es el nivel de detalle necesario para la solución de un PIE particular. De hecho, la mayoría de las formulaciones utilizan EDPs de reacción-difusión para modelar las propiedades de tejido cardíaco en escalas espaciales muchos más grandes que una sola dimensión de células [18]. La principal diferencia entre estos modelos es cómo se describe en el término de reacción los procesos iónicos que tienen lugar en la membrana de células cardíacas. Mientras que un alto nivel de detalle proporciona una descripción precisa de los fenómenos electrofisiológicos fundamentales, la caracterización exhaustiva de estos procesos hacen computacionalmente costosa la solución de un PIE. Por lo tanto, es conveniente estudiar si modelos más simples, que son más eficientes de resolver, son compatibles con la precisión necesaria en la resolución de un PIE [12], constituyendo esto uno de los objetivos principales del presente capítulo. Específicamente, se analiza el PIE en términos de la localización de regiones isquémicas cardíacas usando medidas remotas de voltaje. Las isquémias cardíacas son patologías producidas por la falta de sangre suministrada al músculo del corazón. Éstas generan un sustrato anormal que puede producir arritmias con las consecuentes problemas de salud del individuo[48]. Las alteraciones de las propiedades de propagación del

impulso eléctrico a través del tejido isquémico pueden quedar reflejadas en las medidas remotas de voltaje asociadas. Estas alteraciones tienen patrones que son temporalmente estables, lo que da pie a intentar reconstruir regiones isquémicas a partir de estas medidas [80].

## 4.2. El problema directo: datos observados

Idealmente, cualquier método de resolución de un problema inverso debería ser verificado con datos reales, en particular, en el PIE datos clínicos. Sin embargo, dada la complejidad del problema esta verificación no se puede realizar. Es por ello que se debe desarrollar en sucesivas etapas de aproximación a situaciones más cercanas a la realidad. Se propone una fase intermedia entre la situación antes señalada y una situación donde se esté cometiendo el crimen inverso (Ver 3.2). En esta etapa, los datos reales se sustituyen por datos obtenidos con un modelo muy detallado desde el punto de vista iónico, tal es el caso del modelo de Luo-Rudy en el que se incorporan las alteraciones propias de la isquemia [23, 75]. Adicionalmente, para generar datos observados, se considera en las simulaciones un modelo de propagación del pulso eléctrico a través del tejido y de un modelo de registro de las medidas por el sistema de electrodos remotos.

### 4.2.1. Modelo de potencial de membrana cardiaco

Para obtener una representación la actividad eléctrica del corazón, se considera el el modelo iónico propuesto por Luo-Rudy (LRd) [23] reproduce el movimiento de los iones a través de la membrana cardiaca transportados por canales iónicos, *pumps* e intercambiadores. Este modelo, también es responsable de los procesos que regulan los cambios en la concentración intracelular de calcio, sodio y potasio. Las corrientes de los canales iónicos se describen matemáticamente usando la formulación de Hodgkin-Huxley [37] la cual establece que

$$\frac{dv}{dt} = f(v, t) = \frac{1}{C_m}(I_{ion}(v, t) + I_{st}(t)), \quad (4.1)$$

donde  $v$  es el potencial de membrana,  $I_{ion}$  es la suma de todas las corrientes iónicas,  $I_{st}$  es la corriente de estimulación externa, y  $C_m$  es la capacidad de la membrana (la cual se fija a  $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ ). El modelo LRd incluye 19 corrientes iónicas (las cuales comprenden un número de variables de estado), y proporciona una descripción detallada del potencial de membrana cardiaco. El modelo LRd, ha sido ampliamente usado en la literatura y proporciona



información crucial para dilucidar los mecanismos iónicos subyacentes responsables de la actividad eléctrica cardíaca, tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas [45].

En este capítulo, a fin de simular isquémias a nivel iónico, se incorporaron al modelo LRd las alteraciones electrofisiológicas propuestas por Trenor en [27, 75]. Se sabe que una Isquemia aguda es causada principalmente por hiperkalemia, acidosis e hipoxia. Por tanto, para simular la hiperkalemia se eleva la concentración extracelular de potasio ( $[K^+]_o$ ). La acidosis, por su parte, es modelada reduciendo la conductancia de los canales de sodio ( $\bar{g}_{Na^+}$ ) y calcio ( $\bar{g}_{Ca^{2+}}$ ). Finalmente, para reproducir hipoxia, se incluye la corriente de sensibilidad ATP de potasio definida en [28], la cual depende de las concentraciones intracelulares de ATP y ADP. La Tabla 4.1 enumera los valores de estos parámetros para las células sanas e isquémicas.

#### 4.2.2. Modelo de tejido cardíaco

El tejido cardíaco se comporta, a escala macroscópica, como un sincitio funcional. Por lo tanto, a partir de ahora se considera el tejido cardíaco ( $\Omega$ ) como un medio excitable en el cual la propagación del potencial de membrana  $v(\mathbf{r}, t)$  puede describirse matemáticamente de acuerdo a la siguiente ecuación de reacción-difusión

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \kappa \nabla^2 v + f(v, t) \quad \text{in } \Omega, \quad (4.2)$$

con condiciones de contorno de ausencia de flujo

$$\frac{\partial v}{\partial \mathbf{n}} = 0 \quad \text{on } \partial\Omega, \quad (4.3)$$

y con condiciones iniciales para  $v$  y para las variables de estado del modelo, las cuales son obtenidas en la fase de recuperación del potencial de membrana después de la estimulación del tejido durante 10 min a 1 Hz [75].

Parámetro	célula sana	célula isquémica
$[K^+]_o$	5,4 mmol/L	12,5 mmol/L
$\bar{g}_{Na^+}$	$\bar{g}_{Na^+}$	$0,75 \cdot \bar{g}_{Na^+}$
$\bar{g}_{Ca^{2+}}$	$\bar{g}_{Ca^{2+}}$	$0,75 \cdot \bar{g}_{Ca^{2+}}$
$[ATP]_i$	6,8 $\mu$ mol/L	4,6 $\mu$ mol/L
$[ADP]_i$	15 mmol/L	100 mmol/L

Tabla 4.1: Valores de los parámetros del modelo LRd para células sanas e isquémicas.



En este caso,  $f(v, t)$  es el término de la corriente iónica proporcionado por el modelo iónico (4.1), y  $\kappa$  representa el coeficiente de difusión escalar que se establece a  $\kappa = 1,7 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{ms}$  para obtener una velocidad de conducción (VC) aproximada de 50 cm/s.

Para simular los efectos de la isquemia a nivel de tejido, se considera un modelo regional de isquemia donde los parámetros afectados del modelo LRd toman valores isquémicos de acuerdo a la Tabla 4.1. Además, se define una zona de transición donde los parámetros alterados varían linealmente entre la región isquémica y la considerada como sana [27].

### 4.2.3. Modelo captación de medidas remotas

Como se describió anteriormente, siguiendo la Teoría Conductor de Volumen (en inglés, *Volume Conductor Theory* [54]), el potencial eléctrico registrado por un electrodo remoto situado en  $\mathbf{r}_i \notin \Omega$ , está dado por la siguiente expresión:

$$\varphi^i(t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_{\Omega} \frac{\kappa \nabla^2 v(\mathbf{r}, t)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} d\Omega, \quad (4.4)$$

donde  $\sigma$  representa la conductividad del medio (la cual en esta sección se asume homogénea con un valor de  $1 \text{ Sm}^{-1}$ ).

Los datos simulados, representados por  $\varphi_{LR}^i(t)$ , se calculan usando el modelo LRd (del cual se obtiene  $v(\mathbf{r}, t)$ ) para un tejido  $\Omega$  en el cual se pueden encontrar una o más regiones isquémicas. En esta expresión,  $t \in [0, T]$  y  $i = 1, 2, \dots, N$ , donde  $T$  es el tiempo total de registro y  $N$  es el número de electrodos. De acá en adelante, se asume que la región isquémica generada con el modelo LRd constituye la configuración de isquemia *real*, y que  $\varphi_{LR}^i(t)$  son los datos observados.

La Figura 4.1 representa la configuración del experimento para este capítulo. Se considera un tejido bidimensional donde se localiza la zona afectada. Los datos se obtienen por los electrodos situados a cierta distancia sobre el tejido cardíaco. Como se puede observar en el Panel (a), la zona isquémica afecta la propagación del potencial de membrana, este resultado conlleva alteraciones en las medidas remotas como se muestra en los paneles (b) y (c).

### Matriz de transferencia

La expresión (4.4) se puede escribir de forma matricial aplicando una discretización sencilla de trapecio compuesto, y así obtener la llamada matriz de transferencia que relaciona linealmente la distribución del potencial de

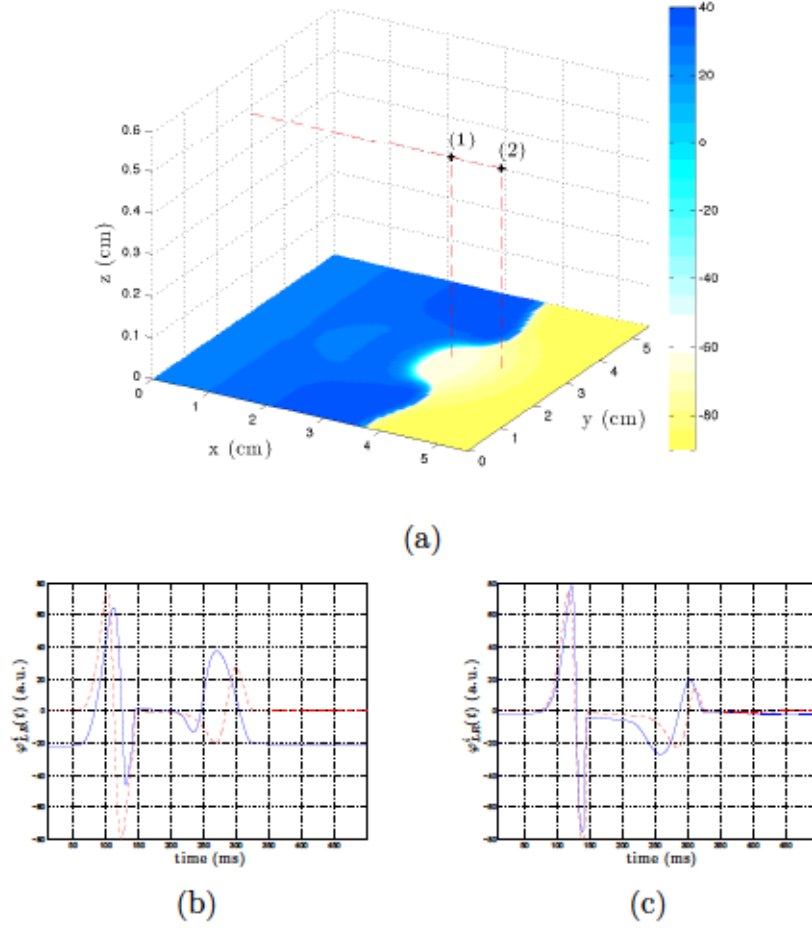


Figura 4.1: Simulación de una isquemia circular centrada con un frente de activación plano y medidas remotas asociadas. (a) muestra una instantánea del potencial de membrana  $v(r, t)$  usando el modelo LRd en un tejido cardiaco bidimensional con una isquemia circular centrada. La región isquémica tiene un área circular de 2 cm de diámetro y una zona de transición de 2 cm de espesor. Paneles (b) y (c) muestran las medidas remotas de voltaje escalas (en unidades arbitrarias u.a.) tomadas en las posiciones etiquetadas como (1) y (2), respectivamente, para una zona isquémica (línea continua) y una zona con condiciones normales (línea discontinua).

membrana  $v$  con los datos observados  $\varphi^i(t)$ , de la siguiente forma

$$\varphi(t) = A\vec{v}, \quad (4.5)$$

donde  $\vec{v}$  se escribe como vector de tamaño  $n^2 \times 1$  y  $A$  es una matriz de dimensiones  $[N \times n^2]$  que se puede obtener de la siguiente forma:

$$A = \frac{\kappa}{4\pi\sigma} \begin{pmatrix} |r_{i1}^{\vec{r}} - \vec{r}_1|^{-1} & \cdots & |r_{nn}^{\vec{r}} - \vec{r}_1|^{-1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ |r_{i1}^{\vec{r}} - \vec{r}_N|^{-1} & \cdots & |r_{nn}^{\vec{r}} - \vec{r}_N|^{-1} \end{pmatrix} \cdot \text{Diag}(D) \cdot \begin{pmatrix} 4 & 1 & \cdots & 1 & 0 \\ 1 & 4 & \ddots & & \ddots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 1 \\ 1 & & \ddots & \ddots & \ddots \\ 0 & \ddots & & \ddots & \ddots & 1 \\ 0 & & 1 & & 1 & 4 \end{pmatrix},$$

donde  $d = [1, 2, 2, \dots, 2, 1]$  es el vector de pesos de la regla del trapecio de tamaño  $1 \times n$  y la matriz  $D$ , es  $D = [d, 2d, 2d, \dots, 2d, 1]$  de tamaño  $n \times n$ .

### 4.3. Procedimiento inverso

Se propone un procedimiento inverso para caracterizar las regiones isquémicas mediante el ajuste de un modelo basado en el propuesto por Mitchell y Schaeffer (en adelante modelo TC, del inglés Two-current model). Este ajuste se realiza minimizando las diferencias entre los datos observados y los datos simulados obtenidos por el modelo TC. Se espera de este modo que la distribución paramétrica asociada al modelo candidato proporcione información sobre la isquemia *real*. Varias son las razones por las que se ha elegido el modelo TC. Por una parte, la formulación TC permite parametrizar de manera sencilla zonas isquémicas siendo capaz de reproducir apropiadamente la propagación eléctrica cardíaca a escala macroscópica [13], tanto en condiciones normales como isquémicas [4]. Por otra parte, dado que el término iónico del modelo TC es simple, y por lo tanto no es computacionalmente muy costoso, lo hace apropiado para resolver un problema de optimización de manera iterativa, como el que se va a desarrollar.

#### 4.3.1. El modelo TC para células isquémicas

Como se describió anteriormente, el modelo TC consiste en un sistema de dos ecuaciones diferenciales para dos variables: el potencial de membrana  $v(t)$  y una puerta de inactivación  $h(t)$ . En la configuración ambas variables son adimensionales y escaladas.<sup>1</sup> que varían entre 0 y 1. La ecuación del

<sup>1</sup>Usando una simple transformación,  $v$  puede ser reescalada a valores fisiológicos apropiados

Tabla 4.2: Valores de los parámetros para el modelo TC en condiciones normales (células sin isquemia)

Parameter	Meaning	Units	Value
$\tau_{in}$	time constant	ms	0.2
$\tau_{out}$	time constant	ms	10
$\tau_{open}$	time constant	ms	120
$\tau_{close}$	time constant	ms	45
$v_{crit}$	critical voltage	-	0.13
$v_{rest}$	resting voltage	-	0

potencial de membrana está definida como sigue:

$$\frac{dv}{dt} = f_{TC}(v, h; t) = I_{in}(v, h) + I_{out}(v) + I_{st}(t), \quad (4.6)$$

donde  $I_{in}$  es la corriente de entrada y representa la combinación de todas las corrientes que elevan el voltaje a través de la membrana (principalmente sodio y calcio),  $I_{out}$  es la corriente de salida producto de la combinación de las corrientes responsables de reducir el voltaje de membrana (principalmente potasio) dadas por

$$I_{in}(v, h) = \frac{h(1-v)(v-v_{rest})^2}{\tau_{in}}, \quad (4.7)$$

$$I_{out}(v, h) = -\frac{v-v_{rest}}{\tau_{out}}, \quad (4.8)$$

y  $I_{st}$  denota la corriente estímulo externa. La corriente de entrada  $I_{in}$  esta regulada por una variable  $h(t)$ . Esta variable la que responde a la EDO

$$\frac{dh}{dt} = \begin{cases} (1-h)/\tau_{open}, & v < v_{crit} \\ -h/\tau_{close}, & v \geq v_{crit}. \end{cases} \quad (4.9)$$

El modelo TC está compuesta de seis parámetros (Table 4.2). Cuatro de ellos son constantes temporales asociadas a cada una de las fases del potencial de acción (ver sección 2.2.1):  $\tau_{in}$  (*iniciación*),  $\tau_{close}$  (*meseta*),  $\tau_{out}$  (*decaimiento*), y  $\tau_{open}$  (*recuperación*). El parámetro  $v_{crit}$  regula la apertura de la puerta de inactivación y  $v_{rest}$  representa el potencial de restitución.  $v_{rest}$  no se encuentra incluido en el modelo TC original, este fue introducido por Alvarez et al [4] para simular el incremento del potencial de restitución durante la isquemia.



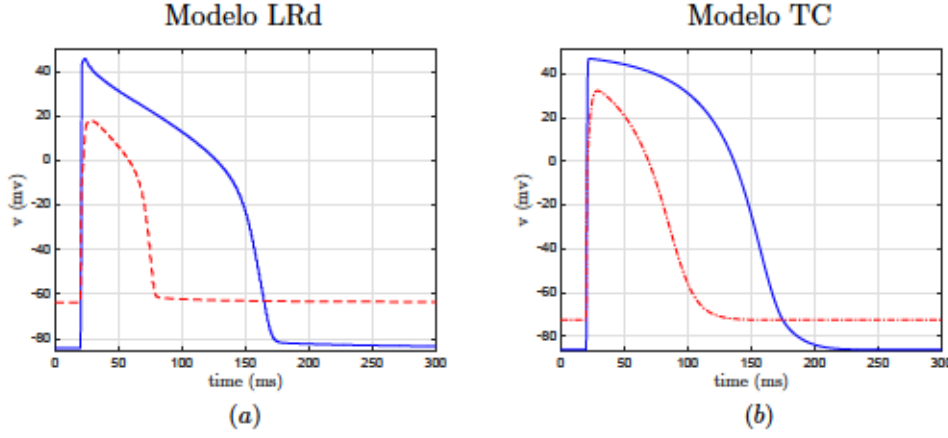


Figura 4.2: Potencial de membrana. En los paneles (a) y (b) se muestran los potenciales de membrana bajo condiciones normales (línea continua) y condiciones isquémicas (línea discontinua) para el modelo LRd y el modelo TC, respectivamente. Los potenciales de membrana del modelo TC (panel (b)) han sido escalados a valores fisiológicos en un rango de  $-86$  y  $60$  mV.

Los efectos de la isquemia en el potencial de acción, usando el modelo TC, se obtienen modificando los valores de  $\tau_{in}$  y  $v_{rest}$ . Donde para las células isquémicas, el parámetro de  $\tau_{in}$  es fijado a  $0,8$  ms, mientras que el parámetro de  $v_{rest}$  se fija a un valor de  $0,1$ . La figura 4.2 muestra el potencial de acción simulado usando el modelo LRd y TC tanto en condiciones normales como isquémicas. A pesar de su simplicidad, se puede observar que el modelo TC es capaz de reproducir a escala macroscópica los principales efectos de una isquemia aguda.

Por último, considerando el tejido, la propagación bioeléctrica se simula usando el modelo iónico propuesto por (4.6) de acuerdo a (4.2), donde el coeficiente de difusión escalar (denotado por  $\kappa_{TC}$ ) se considera homogéneo e isótropo. Las regiones isquémicas se modelan configurando  $\tau_{in}$  y  $v_{rest}$  igual a  $0,8$  ms y  $0,1$  mV, respectivamente, en las áreas consideradas. El valor  $\kappa_{TC}$  debe ser estimado.

#### 4.3.2. Algoritmo de inversión

El algoritmo de inversión es una adaptación del propuesto en [4], en el cual se usa el mismo modelo iónico para los cálculos tanto del proceso inverso como del proceso directo (modelo TC). Además, en [4] la secuencia de activación y el valor del coeficiente de difusión se asumen conocidos. En este trabajo, se



extiende esta metodología desarrollando un procedimiento semiautomático que se basa exclusivamente en los datos observados. Primero, se estima el parámetro  $\kappa_{TC}$ , para luego aproximar las regiones isquémicas. Por otro lado, suponemos que la posición de los electrodos es temporalmente estable, lo cual en una situación isquémica es relativamente común [80].

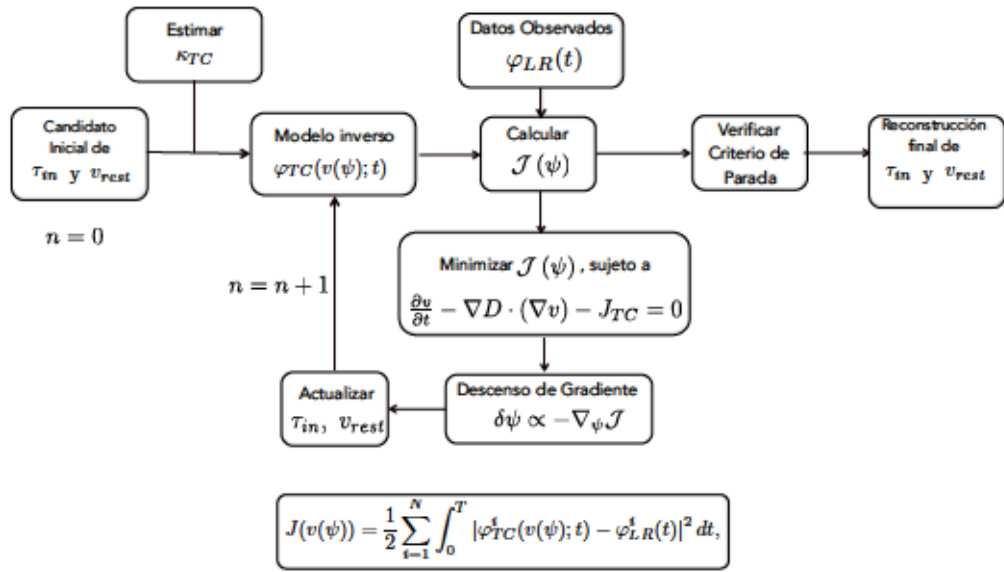


Figura 4.3: Algoritmo iterativo de inversión para la reconstrucción de zonas isquémicas

### Cálculo del coeficiente de difusión

Para calcular el valor de  $\kappa_{TC}$ , primero se estima la secuencia de los tiempos de activación como sigue [66]: (i) se filtra  $\varphi_{LR}^i(t)$  con un filtro paso banda de 40 – 250 Hz; se rectifica la señal para luego aplicarle un filtro a paso bajo a 20 Hz. La señal resultante proporciona un mapa del tiempo de secuencia de activación, calculado como los instantes de tiempo en el cual se alcanza el máximo local de la señal. Una vez se obtiene el tiempo de activación para cada electrodo, y dado que la distancia entre ellos es conocida, se obtiene un mapa de las velocidades de conducción (VC) en el tejido cardíaco  $\Omega$ .

Finalmente, de acuerdo [57] se tiene

$$\kappa_{TC} = \frac{8\tau_{in} \cdot \overline{CV}^2}{\left(3 \cdot \sqrt{1 - \frac{4\tau_{in}}{\tau_{out}}} - 1\right)^2}, \quad (4.10)$$

donde  $\overline{CV}$  representa el valor promedio del mapa de VC obtenido, los valores de  $\tau_{in}$  y  $\tau_{out}$  son los de la tabla 4.2 en condiciones normales.

## 4.4. Determinación de la zona isquémica

En esta sección se explican los fundamentos matemáticos que dan lugar, finalmente, al algoritmo utilizado para la reconstrucción de regiones isquémicas en un tejido cardíaco. En la sección 2.7 se indicaron las modificaciones producidas por dicha afección en los registros remotos de voltaje. Además, se han identificado los parámetros del modelo TC que permiten simular los principales efectos, a escala macroscópica, de la afección isquémica, véase sección 4.3.1. Con todo esto, el procedimiento que se va a desarrollar se basa en el ajuste de dichos parámetros de modo que las medidas las asociadas a nuestro modelo sean lo más parecidas posibles a las medidas consideradas como reales. El procedimiento queda finalmente como un algoritmo iterativo el cuál, haciendo uso de técnicas de optimización y de regularización, minimiza las distancias entre los dos conjuntos de medidas. Se espera, de este modo, que la distribución paramétrica del modelo TC propuesto nos proporcione información sobre las zonas isquémicas reales.

### 4.4.1. Método de descenso

En lo que sigue, se describe el algoritmo iterativo desarrollado. En dicho algoritmo cada iteración disminuirá la distancia entre las medidas reales y las asociadas al modelo propuesto. Para ello, en primer lugar, se define estrictamente una medida de la cercanía de ambas medidas mediante un adecuado funcional de coste, tras lo que se formula matemáticamente el problema y, por último, se determina una manera adecuada de modificar los parámetros, al objeto de resolver el problema de optimización.

### Planteamiento del problema

Se asumen como datos reales  $\{\varphi_{LR}^i\}_{i=1,\dots,N}$ , datos obtenidos como se indicó en la sección 4.2. Por otra parte, sean  $\{\varphi_{TC}^i\}_{i=1,\dots,N}$  los datos asocia-

dos a una determinada configuración de parámetros  $(v(\tau_{in}, v_{rest}))$  en nuestro modelo-TC. Se define el residuo asociado al  $i$ -ésimo electrodo como

$$\mathcal{R}^i(t) = \varphi_{TC}^i(v(\tau_{in}, v_{rest}); t) - \varphi_{LR}^i(t). \quad (4.11)$$

Si se consideran los datos asociados a  $N$  distintos electrodos, se puede cuantificar la diferencia entre los dos conjuntos de datos mediante la suma de la norma 2 de los residuos

$$\mathcal{J}(v(\tau_{in}, v_{rest})) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int_0^T |\mathcal{R}(t)|^2 dt. \quad (4.12)$$

siendo  $T$  el tiempo total de registro.

El objetivo del procedimiento se establece entonces en minimizar este funcional de coste ( $\mathcal{J}$ ). Ahora bien, se buscan medidas obtenidas a partir de soluciones de modelo TC, por lo que se debe incorporar la condición de que  $v(t)$  sea solución de las ecuaciones (4.6)-(4.9). Con todo ello el problema de ajustar los valores de los parámetros  $\tau_{in}$  y  $v_{rest}$  queda definido como siguiente problema de optimización con restricciones:

$$\underset{\psi}{\text{minimiza}} \quad \mathcal{J}(v(\tau_{in}, v_{rest})) \quad \text{sujeto a:} \quad (4.13a)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} - \kappa_{TC} \nabla^2 v - f_{TC}(v; \tau_{in}, v_{rest}) = 0 \text{ en } \Omega, \quad (4.13b)$$

$$\frac{\partial v}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ en } \partial\Omega, \quad (4.13c)$$

$$v - v_{rest} = 0 \text{ para } t = 0. \quad (4.13d)$$

### Cálculo de la derivada

El problema de optimización condicionada, ecuaciones (4.13), se va resolver mediante un procedimiento iterativo basado en un algoritmo de descenso. En cada iteración se modificarán los parámetros de manera que el funcional de coste disminuya. Para que el desarrollo del método sea más claro, se considera  $\alpha$  cualquiera de los parámetros a ajustar en el procedimiento, en el caso que nos ocupa  $\tau_{in}$  o  $v_{rest}$ . Sea pues una perturbación en el parámetro,

$$\alpha \rightarrow \alpha + \delta\alpha, \quad (4.14)$$

para determinar la forma apropiada de ésta, se desarrolla el funcional de coste,  $\mathcal{J}(\alpha)$ , a primer orden, obteniendo

$$\mathcal{J}(\alpha + \delta\alpha) \approx \mathcal{J}(\alpha) + (D_\alpha \mathcal{J}) \delta\alpha. \quad (4.15)$$

Aquí  $D_\alpha$  es la derivada total respecto al parámetro  $\alpha$ . De esta última expresión se deduce que eligiendo  $\delta\alpha$  proporcional a  $D_\alpha\mathcal{J}$ ,

$$\delta\alpha \propto -D_\alpha\mathcal{J}, \quad (4.16)$$

dicha perturbación da lugar a un descenso en el valor del funcional de coste,

$$\delta\mathcal{J} = \mathcal{J}(\alpha + \delta\alpha) - \mathcal{J}(\alpha) \propto -(D_\alpha\mathcal{J})^2 < 0. \quad (4.17)$$

Se necesita pues conocer la derivada del funcional de coste respecto al parámetro considerado. Dado que el problema total ha quedado formulado como un problema de optimización condicionada, una forma de calcular dicha derivada es recurriendo a su formulación lagrangiana. Para ello, se define el siguiente funcional lagrangiano:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(w, x, y; v(\alpha), \alpha) = & \\ & \mathcal{J}(v) + \int_0^T \int_\Omega w \left( \frac{\partial v}{\partial t} - \kappa_{TC} \nabla^2 v - f_{TC}(v, \alpha) \right) d\Omega dt \\ & + \int_0^T \int_{\partial\Omega} x \left( \frac{\partial v}{\partial \mathbf{n}} \right) \cdot d\mathbf{S} dt + \int_\Omega y (v(0) - v_{rest}) d\Omega, \end{aligned} \quad (4.18)$$

expresión donde  $w(\mathbf{r}, t)$ ,  $x(\mathbf{r}, t)$  and  $y(\mathbf{r})$  son los denominados *Multiplicadores de Lagrange*. Ahora bien, aplicando la regla de la cadena, se tiene

$$\begin{aligned} D_\alpha\mathcal{L} = & \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial\alpha} + \frac{\partial\mathcal{L}}{\partial v} D_\alpha v = \frac{\partial\mathcal{J}}{\partial\alpha} + \frac{\partial\mathcal{J}}{\partial v} D_\alpha v + \\ & \frac{\partial}{\partial\alpha} \left[ \int_0^T \int_\Omega w(\cdot) d\Omega dt + \int_0^T \int_{\partial\Omega} x(\cdot) \cdot d\mathbf{S} dt + \int_\Omega y(\cdot) d\Omega \right] + \\ & \frac{\partial}{\partial v} \left[ \int_0^T \int_\Omega w(\cdot) d\Omega dt + \int_0^T \int_{\partial\Omega} x(\cdot) \cdot d\mathbf{S} dt + \int_\Omega y(\cdot) d\Omega \right] D_\alpha v, \end{aligned} \quad (4.19)$$

donde se ha omitido la parte de las integrales que están entre paréntesis al objeto de simplificar las expresiones.

Nótese que si se limitan los valores de la variable  $v$  a soluciones del problema (4.6)-(4.9) los funcionales de coste y lagrangiano coinciden ( $\mathcal{J} = \mathcal{L}$ ), por lo que también lo harán sus derivadas ( $D_\alpha\mathcal{L} = D_\alpha\mathcal{J}$ ). Unido a esto, el hecho de que se tenga libertad para elegir los Multiplicadores de Lagrange ( $w, x, y$ ) hará que se pueda calcular la derivada antes señalada. Para ello reescribimos algunos de los términos de la expresión 4.19. Para el término

temporal, integrando por partes se obtiene:

$$\int_0^T w \frac{\partial}{\partial v} dt = \int_0^T \left( \frac{\partial(wv)}{\partial t} - v \frac{\partial w}{\partial t} \right) dt = wv|_{t=T} - wv|_{t=0} - \int_0^T v \frac{\partial w}{\partial t} dt \quad (4.20)$$

De forma similar, aplicando el Teorema de la Divergencia, el término difusivo se tiene:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} w \nabla^2 v d\Omega &= \int_{\Omega} v \nabla^2 w d\Omega + \int_{\Omega} \nabla \cdot (w \nabla v - v \nabla w) d\Omega = \\ &= \int_{\Omega} v \nabla^2 w d\Omega + \int_{\partial\Omega} v \frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} \cdot d\mathbf{S}. \end{aligned} \quad (4.21)$$

Así pues, en la expresión 4.19 se puede reescribir término

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial v} \left[ \int_0^T \int_{\Omega} w(\cdot) d\Omega dt \right] &= \int_0^T \int_{\Omega} \left( -\frac{\partial w}{\partial t} + \nabla^2 w + \frac{\partial f_{TC}}{\partial v}(v, \alpha) w \right) d\Omega dt \\ &+ \frac{\partial}{\partial v} \left[ \int_{\Omega} (wv|_{t=T} - wv|_{t=0}) d\Omega + \int_0^T \int_{\partial\Omega} v \frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} \cdot d\mathbf{S} dt \right] \end{aligned} \quad (4.22)$$

donde

$$\frac{\partial f_{TC}}{\partial v} = \frac{h}{\tau_{in}}(v - v_{rest})(2 - 3v + v_{rest}) - \frac{1}{\tau_{out}}.$$

Por último, el término asociado a  $\mathcal{J}$ , haciendo uso, de nuevo, del Teorema de la Divergencia se puede escribir en la forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial v} &= \sum_{i=1}^N \int_0^T |\mathcal{R}_i| \frac{\partial \mathcal{R}}{\partial v} dt = \sum_{i=1}^N \int_0^T |\mathcal{R}_i| \frac{\partial}{\partial v} \int_{\Omega} \frac{\kappa_{TC}}{4\pi\sigma} \frac{\nabla^2 v}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} d\Omega dt = \\ &= \sum_{i=1}^N \int_0^T \frac{\kappa_{TC}}{4\pi\sigma} \left( \int_{\Omega} |\mathcal{R}_i| \nabla^2 \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} d\Omega - \int_0^T \int_{\partial\Omega} |\mathcal{R}_i| \left( v \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \right) \cdot d\mathbf{S} \right) dt. \end{aligned} \quad (4.23)$$



Con todo esto, la expresión (4.19) se puede reescribir en la forma

$$\begin{aligned}
D_\alpha \mathcal{L} = & \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \alpha} + \frac{\partial}{\partial \alpha} \left[ \int_0^T \int_\Omega w(\cdot) d\Omega dt + \int_0^T \int_{\partial\Omega} x(\cdot) \cdot d\mathbf{S} dt + \int_\Omega y(\cdot) d\Omega \right] \\
& + \frac{\partial}{\partial v} \left[ \int_\Omega (wv|_{t=T} - wv|_{t=0}) d\Omega + \kappa_{TC} \int_0^T \int_{\partial\Omega} v \frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} \cdot d\mathbf{S} dt \right] D_\alpha v \\
& + \frac{\partial}{\partial v} \left[ \int_0^T \int_{\partial\Omega} x(\cdot) \cdot d\mathbf{S} dt + \int_\Omega y(\cdot) d\Omega + \int_0^T \int_{\partial\Omega} |\mathcal{R}_i| \left( v \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \right) \cdot d\mathbf{S} dt \right] D_\alpha v \\
& + \left[ \int_0^T \int_\Omega \left( \sum_{i=1}^N \frac{\kappa_{TC}}{4\pi\sigma} |\mathcal{R}_i| v \nabla^2 \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} - \frac{\partial w}{\partial t} + \nabla^2 w + \frac{\partial f_{TC}}{\partial v} w \right) d\Omega dt \right] D_\alpha v
\end{aligned} \tag{4.24}$$

Ahora bien, se pueden eliminar los términos que multiplican a  $D_\alpha v$  eligiendo apropiadamente los multiplicadores de Lagrange. Así pues, si  $w(\mathbf{r}, t)$  es solución el siguiente problema, denominado usualmente como *problema adjunto*,

$$\frac{\partial w}{\partial t} + \kappa_{TC} \nabla^2 w + \frac{\partial f_{TC}}{\partial v} w = - \sum_{i=1}^N \frac{\kappa_{TC} \mathcal{R}_i}{4\pi\sigma} \nabla^2 \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \quad \text{en } \Omega \tag{4.25a}$$

$$\frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathcal{R}_i}{4\pi\sigma} \frac{\partial}{\partial \mathbf{n}} \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \quad \text{sobre } \partial\Omega \tag{4.25b}$$

$$w = 0 \quad \text{para } t = T, \tag{4.25c}$$

y los otros dos multiplicadores se eligen como:  $x(\mathbf{r}, t) = \kappa_{TC} \frac{\partial w(\mathbf{r}, t)}{\partial \mathbf{n}} + \sum_{i=1}^N \int_0^T \frac{\kappa_{TC}}{4\pi\sigma} \frac{\mathcal{R}_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|}$  e  $y(\mathbf{r}) = w(\mathbf{r}, 0)$ , se tendrá finalmente que

$$D_\alpha \mathcal{J} = D_\alpha \mathcal{L} = \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \alpha} + \frac{\partial}{\partial \alpha} \left[ \int_0^T \int_\Omega w(\cdot) d\Omega dt + \int_0^T \int_{\partial\Omega} x(\cdot) \cdot d\mathbf{S} dt + \int_\Omega y(\cdot) d\Omega \right]. \tag{4.26}$$

Así, en el caso de que se considere  $\alpha$  como el parámetro  $\tau_{in}$  se obtiene

$$D_{\tau_{in}} \mathcal{J} = \int_0^T \int_\Omega w \frac{h(1-v)(v-v_{rest})^2}{\tau_{in}^2} d\Omega dt \tag{4.27}$$

y para el caso  $\alpha = v_{rest}$

$$D_{v_{rest}} \mathcal{J} = \int_0^T \int_\Omega w \left( \frac{2h(1-v)(v-v_{rest})}{\tau_{in}} + \frac{1}{\tau_{out}} \right) d\Omega dt + \int_\Omega w|_{t=0} d\Omega. \tag{4.28}$$

En esencia, estas derivadas nos indican la sensibilidad del funcional de coste a las modificaciones realizadas sobre los parámetros considerados.

### Introducción de las funciones de nivel

En la resolución del problema inverso introducimos otra aproximación, sólo se consideran dos tipos de tejidos: sano e isquémico. Esta búsqueda de soluciones binarias hace que sea apropiado el uso de funciones de nivel para representar la zona afectada.

La introducción de la funciones de nivel en la resolución de problemas inversos actúa como una regularización adicional, siendo especialmente efectiva cuando se buscan soluciones una frontera precisa. De no ser así, sucede que en muchas ocasiones la solución obtenida aparece muy difuminada y sin fronteras claramente determinadas. Dado que, en el problema que se estudia, las zonas afectadas presentan diferencias claras respecto a las sanas lo hace apropiado para el uso de tales funciones de nivel.

Sea  $\mathcal{S}_{TC} \subset \Omega$  la zona afectada para la solución candidata propuesta con el modelo TC. A dicha zona afectada se le asocia una función escalar

$$\psi(\mathbf{r}) : \mathcal{R}^{Dim(\mathcal{S}_{TC})+1} \rightarrow \mathcal{R},$$

de tal manera que la frontera de  $\mathcal{S}_{TC}$  se corresponde con la curva de nivel 0 dicha función, es decir,

$$\psi(\mathbf{r}) = \begin{cases} \leq 0 & \text{si } \mathbf{r} \in \mathcal{S}_{TC}, \\ > 0 & \text{si } \mathbf{r} \notin \mathcal{S}_{TC}. \end{cases} \quad (4.29)$$

Nótese que  $\psi$  es de dimensión uno mayor que la del tejido y que, en principio, puede ser cualquiera que cumpla la condición 4.29. Una descripción de este tipo presenta presenta como principales ventajas que permite modificar fácilmente la frontera de la zona afectad y la aparición, de manera natural, de nuevas zonas afectadas sencillamente modificado la función  $\psi$ .

Tal y como se indicó en la sección 4.3.1, las zonas del tejido cardíaco afectadas por isquemia están caracterizadas por unos valores anómalos de los parámetros  $\tau_{in}$  y  $v_{rest}$ , véase tabla 4.2. Por lo que si la zona afectada,  $\mathcal{S}_{TC}$ , se representa haciendo uso de la función de nivel  $\psi(\mathbf{r})$ , la distribución espacial de los parámetros  $\tau_{in}(\mathbf{r})$  y  $v_{rest}(\mathbf{r})$  puede representarse en la forma

$$\begin{aligned} \tau_{in}(\mathbf{r}) &= (\tau_{in}^H - \tau_{in}^I)H(\psi(\mathbf{r})) + \tau_{in}^I, \\ v_{rest}(\mathbf{r}) &= (v_{rest}^H - v_{rest}^I)H(\psi(\mathbf{r})) + v_{rest}^I. \end{aligned} \quad (4.30)$$

donde  $H(\cdot)$  representa la función de Heaviside y  $(\tau_{in}^H, v_{rest}^H)$  y  $(\tau_{in}^I, v_{rest}^I)$  son los valores locales de dichos parámetros para el caso de tejido sano y tejido isquémico, respectivamente.

Ahora bien, definida de esta forma la zona afectada, se puede considerar que el funcional de coste sólo depende de dicha variable,

$$\mathcal{J}(\tau_{in}(\psi), v_{rest}(\psi)) := \mathcal{J}(\psi).$$

Por esta razón, la dirección de descenso puede ser determinada calculando  $D_\psi \mathcal{J}$ , derivada que aplicando la regla de la cadena,

$$D_\psi \mathcal{J} = \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial \tau_{in}} \frac{\partial \tau_{in}}{\partial \psi} + \frac{\partial \mathcal{J}}{\partial v_{rest}} \frac{\partial v_{rest}}{\partial \psi}, \quad (4.31)$$

queda finalmente como

$$\begin{aligned} D_\psi \mathcal{J} &= \int_0^T \int_\Omega -w \frac{\partial f_{TC}}{\partial \psi} d\Omega dt + \int_\Omega w(0) \frac{\partial v_{rest}}{\partial \psi} d\Omega = \\ &= \int_0^T \int_\Omega w \left[ (\tau_{in}^H - \tau_{in}^I) \frac{\partial f_{TC}}{\partial \tau_{in}} + (v_{rest}^H - v_{rest}^I) \frac{\partial f_{TC}}{\partial v_{rest}} \right] \frac{\partial H(\psi)}{\partial \psi} dt d\Omega \\ &+ \int_\Omega w(0) (v_{rest}^H - v_{rest}^I) \frac{\partial H(\psi)}{\partial \psi} d\Omega. \end{aligned} \quad (4.32)$$

En esta última expresión

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_{TC}}{\partial \tau_{in}} &= -\frac{h(1-v)(v-v_{rest})^2}{\tau_{in}^2} \\ \frac{\partial f_{TC}}{\partial v_{rest}} &= -\frac{2h(1-v)(v-v_{rest})}{\tau_{in}} + \frac{1}{\tau_{out}}. \end{aligned}$$

#### 4.4.2. Algoritmo de descenso

Una vez obtenido la derivada del funcional de coste respecto al parámetro que representará a la zona afectada, se está en disposición de establecer un algoritmo iterativo en para resolver el problema (4.13) (véase la figura 4.3).

**Paso 0** Previo. Se conocen: el tejido ( $\Omega$ ), número y posición de los electrodos  $(\{\mathbf{r}_i\}_{i=1,\dots,N})$  y los datos reales  $\{\varphi_{LR}^i(t)\}_{i=1,\dots,N}$ .

**Paso 1** Inicio. Se elige una función inicial  $\psi^0(\mathbf{r})$ , que tenga asociada una región afectada circular y en el centro del tejido.

- Paso 2** Datos candidato. Para la zona afectada se resuelve el modelo TC (ecuaciones (4.6)-(4.9)) y se obtienen los datos asociados al candidato  $\{\varphi_{LR}^i(t)\}_{i=1,\dots,N}$ .
- Paso 3** Cálculo del coste. Se calcula el valor de  $\mathcal{J}(\psi)$  utilizando la expresión (4.12).
- Paso 4** Criterio parada. Se determina si el valor del coste ha alcanzado un comportamiento estacionario. Si el coste ha dejado de bajar finalizamos el procedimiento.
- Paso 5** Cálculo adjunto. Con los residuos  $(\mathcal{R}_i(t))$  se resuelve el problema adjunto (ecuación 4.25), calculando  $w(\mathbf{r}, t)$ .
- Paso 6** Cálculo de la derivada. Aplicando la expresión (4.32) se calcula  $D_\psi \mathcal{J}(\mathbf{r})$ .
- Paso 7** Actualización de  $\psi(\mathbf{r})$ . Resolvemos la siguiente ley de evolución discreta (véase ecuación (4.16))

$$\psi^{n+1}(\mathbf{r}) = \psi^n(\mathbf{r}) - \lambda D_\psi \mathcal{J}(\psi^n(\mathbf{r})) \quad (4.33)$$

- Paso 8** Cierre bucle. Paso 2.

El valor  $\lambda$  en (4.33) se ajusta empíricamente, al comienzo del algoritmo. Nótese que, estrictamente, la derivada del funcional de coste sólo está definido en la frontera de la zona afectada, es decir,  $\partial \mathcal{S}_{TC} = \{\mathbf{r} \in \Omega : \psi^n(\mathbf{r}) = 0\}$ . Este hecho puede ser cuasante de numerosas inestabilidades numéricas por lo que se extiende  $D_\psi \mathcal{J}$  sobre una franja delgada de anchura  $\epsilon$ ,  $\partial \mathcal{S}_{TC} := \chi(\mathcal{S}_{TC}, \epsilon)$ . Adicionalmente, dicho gradiente es suavizado convolucionándolo con núcleo gaussiano [3].

## 4.5. Experimentos numéricos y resultados

Con el objetivo de analizar el comportamiento del algoritmo de reconstrucción de isquemia en geometrías 2D, se consideran distintos escenarios de trabajo. Los datos sintéticos obtenidos, considerados como datos reales, se obtiene a partir del modelo LRd y el modelo de captación presentados en la Sección 4.2.1 y 4.2.2. Para todos los escenarios presentados en este capítulo, se considera un tejido cardíaco bidimensional  $\Omega$  de tamaño  $5,5 \times 5,5 \text{ cm}^2$ . El protocolo de estimulación consiste en un pulso de frente plano,  $I_{st}$ , aplicado en el lado izquierdo del tejido cardíaco (véase Figura 4.1(a)).



Las ecuaciones 4.2 y 4.3 se resuelven implementando un esquema de diferencias finitas en el que la parte de difusión se trata de manera implícita y la de reacción explícita:

$$\frac{v^{t+1} - v^t}{\Delta t} = \kappa \nabla v^{t+1} + f(v^t; t). \quad (4.34)$$

El mallado espacial utilizado es de  $100 \times 100$  nodos y el paso temporal es de  $\Delta t = 2,4 \times 10^{-3}$  ms, empíricamente calculado para asegurar la estabilidad de la solución. Los datos observados  $\varphi_{LR}^i(t)$  se obtienen a partir de un conjunto cuadrangular de  $N = 5 \times 5$  electrodos equidistantemente distribuidos y localizados a 0,5 cm del tejido cardíaco (véase Figura 4.1(a) y Figura 4.4(a)). El tiempo total de registro es de  $T = 300$  ms. Los estudios numéricos realizados se dividen en dos tipos:

- *Pruebas de reconstrucción.* Para estas pruebas se desea evaluar el comportamiento del método propuesto bajo distintas formas de regiones isquémicas. Se proponen tres escenarios distintos: una zona isquémica, dos regiones isquémicas no conectadas y finalmente una zona isquémica alargada. A las señales de entrada  $\varphi_{LR}^i(t)$  se les aplica un ruido de SNR = 20dBs. De igual manera, las reconstrucciones obtenidas se comparan con la mejor solución posible del método de Tikhonov, esto es, se calcula para cada instante de tiempo la solución para la regularización de Tikhonov, y se toma aquella que haya obtenido el máximo valor del *Coficiente de Similitud* (SC).
- *Pruebas de robustez.* Además, se realiza un estudio de la robustez del algoritmo bajo distintos escenarios considerados claves para una futura generalización. Primero, se verifica el comportamiento del método bajo errores en la distancia entre el tejido cardíaco y los electrodos de los cuales se obtienen los datos. Posteriormente, se evalúan las reconstrucciones obtenidas para distintas discretizaciones. Finalmente, se hace un estudio con dos isquemias no conectadas, variando la distancia que las separa.

### Métricas de evaluación

Al igual que en el trabajo de Wang et al[80], para evaluar la calidad de las reconstrucciones de los métodos utilizados, se propone el uso de métricas apropiadas. Se considera como tejido isquémico *real* las regiones  $\mathcal{S}(\mathbf{r})$  donde el parámetro  $[K]_o^+(\mathbf{r}) > 5,4$  mmol/L (ver Tabla 4.1). Por tanto, usando la

función Heaviside, se puede escribir

$$\mathcal{S}(\mathbf{r}) = H \left( [K]_o^+(\mathbf{r}) - 5,4 \right). \quad (4.35)$$

Por otro lado, las regiones isquémicas obtenidas con los métodos de reconstrucción se definen como  $\mathcal{S}_{TC}(\mathbf{r}) = H(\psi(\mathbf{r}))$ . En base a esto, se definen las tres métricas a utilizar:

- **El coeficiente de semejanza (SC del inglés *similarity coefficient***. Es una medida del grado de similitud o igualdad entre ambas regiones, y se calcula como

$$SC = \frac{\int_{\Omega} \mathcal{S}(\mathbf{r}) \mathcal{S}_{TC}(\mathbf{r}) d\Omega}{\sqrt{\int_{\Omega} \mathcal{S}(\mathbf{r}) d\Omega} \sqrt{\int_{\Omega} \mathcal{S}_{TC}(\mathbf{r}) d\Omega}}. \quad (4.36)$$

- **El error sensibilidad (SN)**. Se define como la porción de isquemia real que no es detectada por el algoritmo (tasa de falsos negativos), obtenida por la siguiente expresión:

$$SN = \frac{\int_{\Omega} \mathcal{S}(\mathbf{r}) (1 - \mathcal{S}_{TC}(\mathbf{r})) d\Omega}{\int_{\Omega} \mathcal{S}(\mathbf{r}) d\Omega}, \quad (4.37)$$

- **El error de especificidad (SP)**. Se define como la porción de zonas reconstruidas como isquemia, que están fuera de la región isquémica real (tasa de falsos positivos), dada por:

$$SP = \frac{\int_{\Omega} \mathcal{S}_{TC}(\mathbf{r}) (1 - \mathcal{S}(\mathbf{r})) d\Omega}{\int_{\Omega} \mathcal{S}_{TC}(\mathbf{r}) d\Omega}. \quad (4.38)$$

Usando estas métricas, se considera que la mejor reconstrucción será aquella que provea del valor de SC más alto y además, valores pequeños de SN y SP.

#### 4.5.1. Reconstrucción de isquémia

Para reconstruir las zonas isquémicas se procede como se ha descrito en la Sección 4.3.2. Primero, se estima el coeficiente de difusión, para las simulaciones realizadas se encontró un valor para este coeficiente de  $\kappa_{TC} = 1,4 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{ms}$ . Posteriormente, se resuelven las ecuaciones (4.13b)-(4.13d) con un paso temporal de  $\Delta t = 0,24 \text{ ms}$ , el cual es 100 veces más

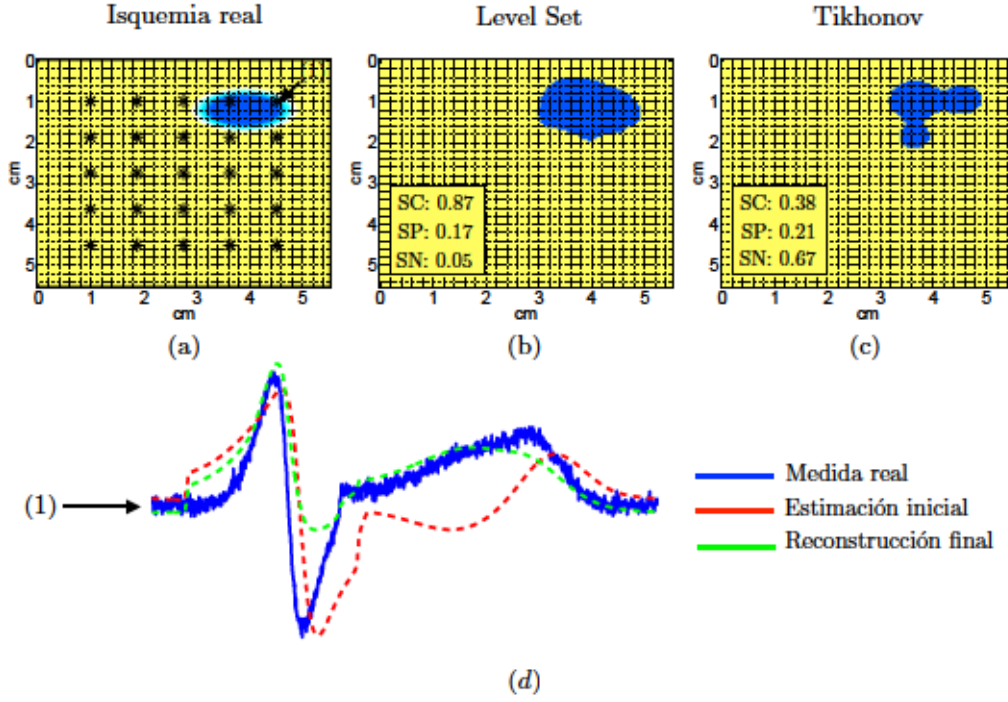


Figura 4.4: Reconstrucción de una sola isquemia para  $\text{SNR} = 20\text{dBs}$ . (a) La isquemia real se sitúa en la esquina superior derecha del tejido cardíaco. Los asteriscos denotan la posición de los electrodos, situadas a 0.5 cm del tejido. (b) Reconstrucción de la isquemia obtenida con el método propuesto. (c) Reconstrucción de la isquemia usando el método de Tikhonov. Ambas reconstrucciones, muestran los valores obtenidos con las métricas de evaluación. (d) Medida real obtenida del electrodo marcado en el panel (a), para  $\text{SNR} = 20\text{dBs}$ . Además, se muestran las medidas obtenidas para la reconstrucción inicial y final

alto que el paso temporal usado para simular los datos observados con el modelo Luo-Rudy. En la ecuación (4.33) se define como reconstrucción inicial  $\psi^0(\mathbf{r})$  una zona isquémica circular localizada en el centro del tejido cardíaco. Para propósitos numéricos, la función Heaviside se toma como una función sigmoide.

#### 4.5.2. Pruebas de reconstrucción

Como se mencionó anteriormente, se desea evaluar el comportamiento del algoritmo bajo distintas formas de isquemia. La Figura 4.4 muestra la



localización real de una región isquémica situada en la parte superior derecho del tejido cardíaco (Panel (a)). Luego de varias iteraciones, la función de coste se vuelve estable y se considera que el algoritmo ha convergido. El perfil del valor  $\tau_{in}(\mathbf{r})$  reconstruido se muestra en el panel (b), donde además se calcula los valores de las métricas propuestas. Se puede observar, que el coeficiente de similitud para este caso es de 0.87, obteniendo además errores de sensibilidad y especificidad relativamente bajos. En contraste, se muestra en el panel (c) la región isquémica obtenida para la regularización de Tikhonov. Esta aproximación es considerada la mejor estimación posible para este método, ya que se calcula para cada instante de tiempo y se compara con el perfil real de isquemia. Finalmente, se toma la reconstrucción que obtuvo el mayor coeficiente de similitud. Por otro lado, en el panel (d) se observa la medida remota obtenida en el electrodo señalado en el panel (a), el cual se sitúa cerca de la región isquémica. De igual manera, se muestra la gráfica de la medida remota para este electrodo en la iteración inicial y final del algoritmo. En la cual, se puede observar como el procedimiento va ajustándose a los datos observados  $\varphi_S(t)$  obteniendo una morfología similar.

En el segundo escenario, se plantea una región isquémica un poco más compleja. Es por ello que, para esta prueba se propone una isquemia alargada situada a la izquierda del tejido cardíaco. La Figura 4.5 (a), muestra el perfil de la región afectada real. Posteriormente, en los paneles (b) y (c) se muestran las reconstrucciones obtenidas para el método desarrollado en esta disertación y el método de Tikhonov. Una comparación cualitativa muestra que mientras que la aproximación obtenida con Tikhonov sobrestima la región isquémica, la estimación obtenida con el algoritmo usando las funciones de nivel ajusta mejor la forma deseada. Para ambos casos, la localización de la zona afectada es estimada satisfactoriamente.

Posteriormente, se evalúa el algoritmo con dos regiones isquémicas no conectadas. La mayoría de los métodos de regularización encontrados en la literatura fallan al momento de reconstruir zonas isquémicas con estas características [52, 69]. Los resultados de este escenario se muestran en la Figura 4.5 para los casos de la función de nivel (e) y el método de Tikhonov (f). En este caso, se puede observar que bien ambos métodos sobrestiman la zona isquémica, las métricas de los errores para las aproximaciones usando Tikhonov es superior. Sin embargo, la tasa del error de especificidad (falsos positivos) para el caso del método propuesto es menor al 15 %.

En general, la metodología propuesta logra resultados satisfactorios. Se pueden observar las métricas de calidad para los experimentos considerados. En todos los casos, se obtienen altos valores de SC, lo que indica que la mayor parte de la zona afectada se ha detectado correctamente, proporcionando



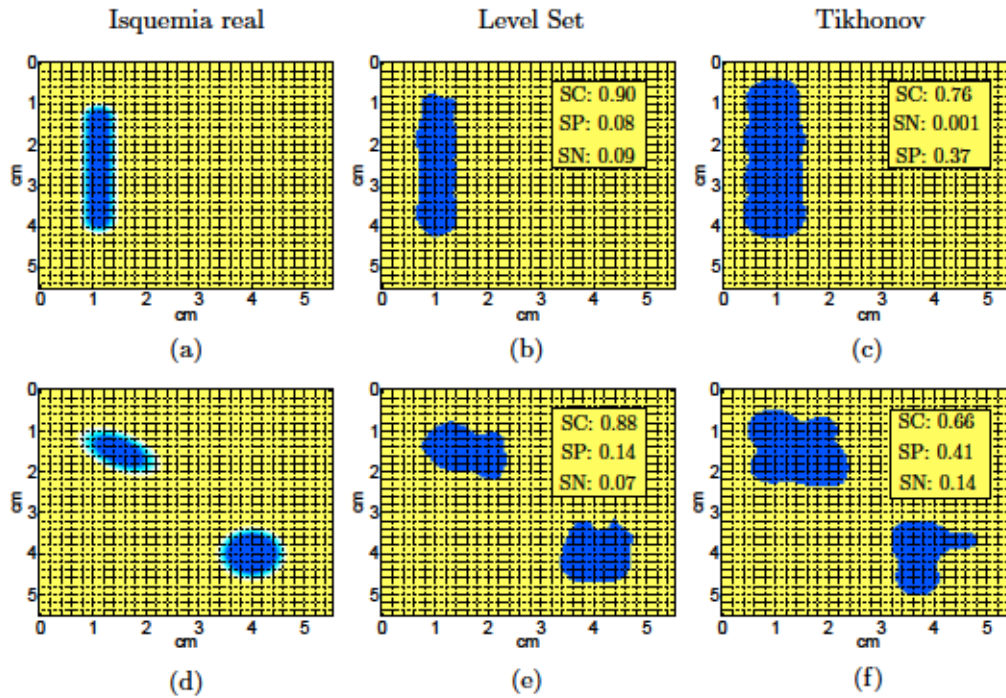


Figura 4.5: Reconstrucción de una isquemia alargada y dos isquemias no conectadas para  $\text{SNR} = 20\text{dBs}$ . (a) y (b) Isquemias reales para ambos escenarios. (b) y (e) Reconstrucciones obtenidas para el método propuesto con sus respectivas métricas de evaluación. (c) y (f) Reconstrucciones obtenidas con la regularización de Tikhonov, con sus respectivas métricas de evaluación

también una buena estimación para su tamaño y ubicación. Esto concuerda con los valores bajos de SN, lo que demuestra que se detecta casi toda la región isquémica real. Sin embargo, los valores de SP indican que las áreas reconstruidas están ligeramente sobreestimada. Esto se puede atribuir a las diferencias en la zona de transición entre la real y la isquemia reconstruida. Nota, en las reconstrucciones de no se consideran zonas de transición entre el tejido sano y el isquémico.

### 4.5.3. Pruebas de robustez

Para analizar los límites y la tolerancia del método propuesto se proponen tres experimentos adicionales. Específicamente, se estudia: i) la dependencia en errores de localización de los electrodos; ii) la dependencia espacial de la discretización del mallado en el algoritmo de inversión; y iii) la habili-

dad del procedimiento al momento de reconstruir dos regiones isquémicas no conectadas situadas a una distancia muy pequeña.

En las pruebas anteriores, se asume que la posición de los electrodos es conocida. Sin embargo, esto no tiene por qué ser cierto en una situación realista, donde la posición de los electrodos con respecto al tejido cardíaco no es perfectamente conocido. Por lo tanto, se explora si es posible estimar regiones isquémicas con una precisión razonable cuando las localización en el eje  $z$  (variación en la altura) de electrodos no son exactos.

Para realizar esta prueba, se utilizan los datos observados  $\varphi_{LR}^i(t)$  asociados a la configuración de dos regiones isquémicas no conectadas (ver Figura 4.5, panel (d)). La posición de los electrodos para el procedimiento inverso se asume distinta, es decir, se consideran distintos escenarios en los cuales la distancia entre el electrodo y el tejido es de:  $z = [0.3, 0.4, 0.5, \dots, 0.8, 0.9, 1]$ . Las métricas obtenidas se presentan en la Figura 4.6, donde se muestra la evolución de los valores de SC, SP y SN para las distintas alturas del electrodo. Como era de esperar, los valores más altos de SC se obtiene de la configuración del electrodo en el que tanto los datos observados como la obtenidas usando el algoritmo se calculan utilizando los mismos posición  $z$ . En los casos en los cuales la posición  $z$  del electrodo simulado es distinto al real disminuye el valor de SC. El mismo razonamiento se puede atribuir a la métrica SN, en los que a medida que aumentamos el  $z$  el procedimiento inverso tiende a sobrestimar la región afectada.

Además, se analiza los efectos de distintas discretizaciones espaciales para el procedimiento inverso. Al igual que en el procedimiento anterior, se considera el caso de un tejido cardíaco con dos regiones isquémicas no conectadas discretizadas con un mallado de  $100 \times 100$  nodos, posteriormente se realizan reconstrucciones asumiendo los siguientes mallados:  $20 \times 20$ ,  $40 \times 40$ ,  $60 \times 60$ , y  $80 \times 80$ . La calidad de las métricas para este experimento se muestran en la Tabla 4.3. Como se puede observar, los valores más precisos se obtienen para discretizaciones más altas. Sin embargo, en todos los casos el método es capaz de localizar las dos regiones isquémicas.

Tabla 4.3: Métricas calidad considerando distintas escalas de discretización para el proceso de inversión.

Discretización	$20 \times 20$	$40 \times 40$	$60 \times 60$	$80 \times 80$
SC	0.65	0.75	0.76	0.79
SN	0.21	0.12	0.10	0.09
SP	0.38	0.32	0.28	0.25

Finalmente, se verifican los límites de la resolución espacial del algoritmo propuesto para reconstruir dos regiones isquémicas variando la distancia que las separa. Para este escenario se consideran dos zonas isquémicas circulares con un radio fijo de 0,7 cm, cuyos centros están separados a una distancia  $d$ . Específicamente, se considera:  $d = 1,5, 2,125, 3,375$  cm, como se muestra en la Figura 4.7 panel (a). Los paneles (b), (c) y (d) muestran las reconstrucciones finales para cada uno de los casos, respectivamente.

Se puede observar que en el caso de  $d = 2,125$  cm y  $d = 3,375$  cm se obtiene una buena estimación de la localización, forma y tamaño de las regiones isquémicas. Sin embargo, para el caso de  $d = 1,5$  cm, se aproxima la localización de las zonas afectadas pero dada la cercanía de las isquemias, el algoritmo no es capaz de separar las reconstrucciones completamente.

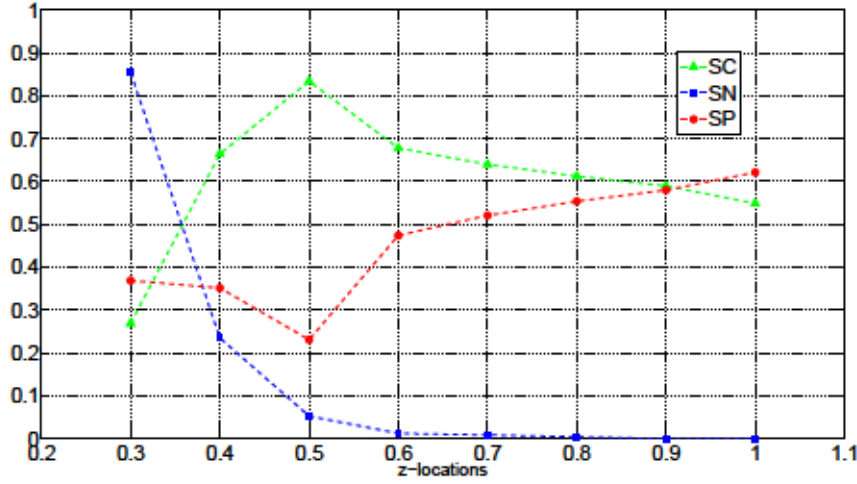


Figura 4.6: Cálculo de las métricas para las reconstrucciones obtenidas a distintas posiciones del electrodo (variando únicamente la altura). La posición en  $z$  usada para el cálculo de los datos observados  $\varphi_{LR}^i$  se fija a  $z = 0.5$  cm, mientras que en el procedimiento inverso se asumen posiciones del electrodo en  $z$  de  $z = \{0.3, 0.4, \dots, 1.0\}$  cm para  $\varphi_{TC}^i$ .

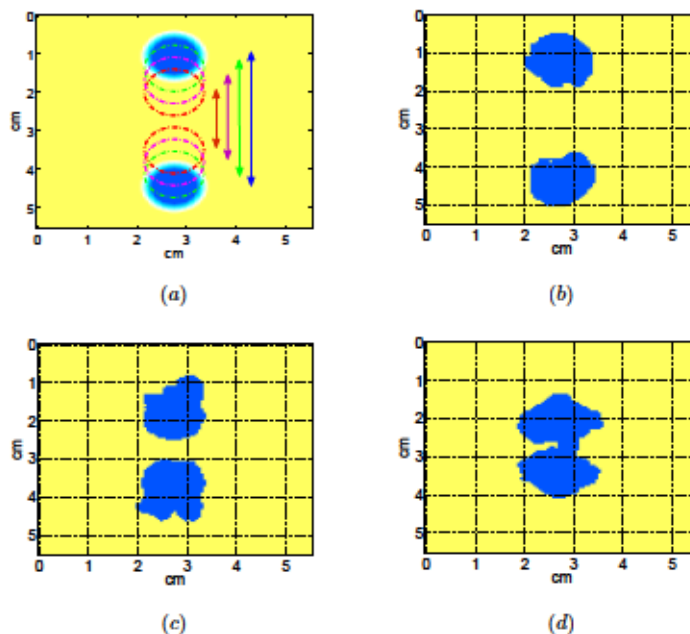


Figura 4.7: Reconstrucción de dos isquemias a diferentes distancias de separación. (a) Configuración de  $[K]_o^+(\mathbf{r})$  original. se muestran los distintos arreglos de los experimentos representados en círculos del mismo color. Reconstrucción final para las distintas separaciones: (b)  $d = 3,375$  cm; (c)  $d = 2,125$  cm; and (d)  $d = 1,5$  cm.

## 4.6. Conclusiones

En este capítulo se propone una manera de abordar el problema inverso en electrocardiografía aprovechando la correlación espacio temporal existente en las medidas de voltaje. En particular, se plantea el problema de estimar la forma, tamaño y localización de zonas isquémicas en un tejido cardíaco 2D. El objetivo principal es comprobar si los modelos simples que describen el comportamiento eléctrico del tejido cardíaco se pueden utilizar para la caracterización de las regiones isquémicas cardíacas a partir de mediciones de voltaje a cierta distancia del tejido cardíaco. Para resolver el problema directo e inverso se utilizan distintos modelos iónicos. Para el problema directo, se emplea un modelo electrofisiológico detallado, el modelo de Luo-Rudy, que simula la actividad eléctrica bajo condiciones isquémicas y de un tejido sano. Por otro lado, para el problema inverso se utiliza un modelo fenomenológico simple, el modelo de las dos corrientes.



El procedimiento de inversión incorpora una fase semi-automática que caracteriza las propiedades de conducción del tejido cardíaco (parámetro de difusión) usando información contenida en los datos observados. Las regiones isquémicas se modelaron usando técnicas de funciones de nivel. Los resultados muestran que el método propuesto es capaz de localizar y caracterizar regiones isquémicas de distintas configuraciones, que pudieran o no estar conectadas. Además, es un método robusto con respecto a errores en la ubicación de los electrodos, y discretización del tejido cardíaco. Adicionalmente, se comparan las reconstrucciones obtenidas con la mejor reconstrucción posible del método de Tikhonov.

Este trabajo es una prueba de principio de un problema inverso en electrocardiografía que demuestra que puede no ser necesario el uso de modelos complejos y computacionalmente costosos en situaciones realistas. Aunque en este trabajo se ha utilizado la isquemia mostrar esta conclusión, esta metodología podría aplicarse a otras situaciones patológicas tales como la caracterización de vías lentas o gradientes de repolarización que conducen a reentradas pro-arritmicas, y esto va a ser objeto de futuros estudios.

En el siguiente capítulo, se plantea la ampliación del estudio de este enfoque en situaciones más realistas, como geometrías de corazón y torso 3D.



## Capítulo 5

# Reconstrucción de zonas isquémicas en geometrías 3D

El presente capítulo, se dedica al estudio del método propuesto para resolver el problema inverso en electrocardiografía presentado en el capítulo anterior para la reconstrucción de regiones isquémicas en geometrías 3D. Una extensión natural de las pruebas obtenidas en el capítulo 4, es la implementación del método de regularización en situaciones más realistas para una futura verificación con datos clínicos reales. Para lograr esto, se plantea el estudio de distintos escenarios donde el nivel de complejidad aumente gradualmente. Específicamente se presentan tres tipos de geometrías distintas para representar la relación corazón-torso. Primero, se suponen dos superficies esféricas concéntricas. Posteriormente, se realiza una prueba con dos superficies esféricas no-concéntricas y finalmente se verifica el comportamiento del procedimiento inverso sobre un mallado de una superficie de corazón y de torso anatómicamente realista. Las reconstrucciones obtenidas se comparan con el mejor resultado posible de la regularización de Tikhonov de orden cero. De igual manera, se evalúan los resultados usando las métricas definidas en el capítulo anterior: coeficiente de semejanza (SC), error de sensibilidad (SN) y error de especificidad (SP).

El capítulo está organizado de la siguiente forma. En la sección 5.1 se describen las ecuaciones necesarias para resolver el modelo directo usando un mallado triangular. En la sección 5.2, se presentan los experimentos numéricos. Finalmente, se presentan las conclusiones de este capítulo en la sección 5.3.

## 5.1. Solución de la ecuación en una superficie cerrada

A lo largo de este capítulo se van a considerar superficies cerradas en  $\mathcal{R}^3$ , tales son los casos del modelo de superficies esféricas como el de superficie del epicardio. Para poder incorporar tales superficies a nuestros estudios numéricos, dichas superficies se discretizan como a una malla triangular. En estas circunstancias, para resolver la EDP del potencial de membrana ( $v(\mathbf{r}, t)$ ) no se puede utilizar el método numérico basado en diferencias finitas descrito en el capítulo anterior. Se debe desarrollar un método numérico apropiado para este tipo de geometría y discretización. Así pues, en esta sección se explica el procedimiento numérico implementado para resolver una ecuación reacción-difusión como la que rige el comportamiento del potencial de membrana en una superficie cerrada.

Se pretende resolver numéricamente la ecuación <sup>1</sup>,

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial t} &= \kappa \nabla^2 v + f(v) & \text{en} & \quad \Omega \\ v(\mathbf{r}, t = 0) &= v_0. \end{aligned} \quad (5.1)$$

donde  $\Omega : (u, v) \rightarrow \mathcal{R}^3$  es una superficie cerrada. El hecho de que  $\Omega$  no tenga bordes hace que esta ecuación no tenga condiciones de frontera. Se asume que la versión discreta de  $\Omega$  está caracterizada por un mallado triangular de nodos  $\mathcal{N} = \{n_i\}_{i=1 \dots N_n}$  y elementos  $\mathcal{T} = \{t_i\}_{i=1 \dots N_t}$ .

De igual modo que en el capítulo anterior, se utiliza un método semi-implícito, por lo que dada una discretización temporal, caracterizada por  $\Delta t$ , la ecuación anterior adquiere la forma discreta

$$(1 - \Delta t \kappa \nabla^2) v^{t+1} = v^t + \Delta t f(v^t). \quad (5.2)$$

Ecuación que en su formulación débil se escribe como

$$\int_{\Omega} u v^{t+1} d\Omega + \Delta t \kappa \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla v^{t+1} d\Omega = \int_{\Omega} u v^t d\Omega + \Delta t \int_{\Omega} u f(v^t) d\Omega \quad (5.3)$$

para cualquier función test  $u(\mathbf{r}) : \Omega \rightarrow \mathcal{R}$ . Tal y como se hace usualmente en el desarrollo del Método de Elementos Finitos, se elige un conjunto de funciones base,  $\{\eta^i(\mathbf{r})\}_{i=1 \dots N_n}$ , en el que se desarrolla tanto la solución ( $v$ )

<sup>1</sup>Técnicamente, dado que la difusión se produce en la superficie ( $\Omega$ ) el laplaciano ( $\nabla^2$ ) debería explicitar este hecho, es decir, tratarse como el operador de Laplace-Beltrami ( $\nabla_{\Omega}^2$ ) pero, por sencillez, se mantiene notación utilizada hasta ahora.



como la función test ( $u$ ). Como funciones base se escogen funciones lineales dentro de cada triángulo de  $\mathcal{T}$  tales que

$$\eta^i(\mathbf{r}_j)_{j=1,2,3} = \delta_{ij}$$

siendo  $\mathbf{r}_j$  la posición de los tres nodos del triángulo.

Siguiendo el procedimiento estándar del método de elementos finitos, se proyecta la solución en las funciones base

$$v^{t+1}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{N_n} V_i^{t+1} \eta^i(\mathbf{r})$$

y se proyecta la ecuación 5.2 en cada una de los elementos de la base  $\{\eta^j\}_{j=1 \dots N_n}$ , es decir, se consideran  $N_n$  funciones test y para cada una de ellas se establece la ecuación:

$$\begin{aligned} \forall j, \quad \int_{\Omega} \eta^j \sum_{i=1}^{N_n} V_i^{t+1} \eta^i d\Omega + \Delta t \kappa \int_{\Omega} \nabla \eta^j \cdot \nabla \sum_{i=1}^{N_n} V_i^{t+1} \eta^i d\Omega = \\ \int_{\Omega} \eta^j \sum_{i=1}^{N_n} V_i^t \eta^i d\Omega + \Delta t \int_{\Omega} \eta^j \sum_{i=1}^{N_n} F_i^t \eta^i d\Omega, \end{aligned} \quad (5.4)$$

ecuación que matricialmente adquiere la forma

$$[\mathbf{M} + \Delta t \kappa \mathbf{K}] \mathbf{V}^{t+1} = \mathbf{M} (\mathbf{V}^t + \Delta t \mathbf{F}^t) \quad (5.5)$$

donde el vector  $\mathbf{V}^{t+1}$  es  $[V_1^{t+1}, V_2^{t+1}, \dots, V_{N_n}^{t+1}]'$  y análogamente  $\mathbf{V}^t = [V_1^t, V_2^t, \dots, V_{N_n}^t]'$  y  $\mathbf{F}^t = [F_1^t, F_2^t, \dots, F_{N_n}^t]'$ .

Las matrices  $\mathbf{M}$  y  $\mathbf{K}$ , denominadas respectivamente *matriz de masa* y *matriz de rigidez*, atienden a las expresiones

$$\mathbf{M}_{i,j} = \int_{\Omega} \eta^j \eta^i d\Omega \quad \mathbf{K}_{i,j} = \int_{\Omega} \nabla \eta^j \cdot \nabla \eta^i d\Omega.$$

Ambas matrices se pueden calcular explícitamente (véase Apéndice A) para obtener que

$$\mathbf{K}_{i,j} = \begin{cases} \frac{\cot(\alpha_{ij}) + \cot(\beta_{ij})}{2}, & \text{si } i \neq j \\ - \sum_{j \in N(i)} \mathbf{M}_{i,j}, & \text{si } i = j, \end{cases} \quad (5.6)$$

conocida como *fórmula de la cotangente* para la versión discreta del operador de Laplace -Beltrami, y

$$M_{i,j} = \begin{cases} \frac{|t_1| + |t_2|}{12}, & \text{si } i \neq j \\ \sum_{j \in N(i)} \frac{|t_k|}{6}, & \text{si } i = j, \end{cases} \quad (5.7)$$

como matriz de masa. En estas expresiones  $\alpha_{i,j}$  y  $\beta_{i,j}$  son los dos ángulos interiores del triángulo opuestos al lado  $ij$ ,  $|t_i|$  es el área del triángulo  $i$ , y  $t_1$ ,  $t_2$  son los triángulos que comparten el lado  $ij$ , y, por último,  $N(i)$  indica el conjunto de triángulo que poseen el nodo  $i$  como uno de sus vértices.

Finalmente, el método numérico para resolver la ecuación 5.1 queda de la siguiente forma:

$$[M + \Delta t \kappa K] V^{t+1} = M (V^t + \Delta t F^t) \quad (5.8)$$

definiendo la factorización LU de la matriz resultante del lado derecho de la ecuación como sigue

$$L U = [M + \Delta t \kappa K] \quad (5.9)$$

se puede definir el siguiente sistema

$$L Y = M (V^t + \Delta t F^t) \quad (5.10)$$

$$U V^{t+1} = Y \quad (5.11)$$

Lo que reduce el costo computacional en el procedimiento iterativo.

## 5.2. Experimentos numéricos y resultados

Para evaluar el comportamiento del método propuesto en geometrías 3D, se consideran tres escenarios distintos: (1) Se realizan pruebas de condiciones iniciales y de reconstrucción de distintas isquemias para el caso de dos esferas concéntricas. Donde, la superficie esférica interior representa la superficie del corazón, mientras que la superficie esférica exterior representa la posición de los electrodos que miden la actividad eléctrica; (2) Se consideran dos superficies esféricas no concéntricas, donde se hace un primer acercamiento a condiciones más realistas; (3) Finalmente, se considera el procedimiento en una geometría anatómicamente real. Para todos los experimentos, el algoritmo de reconstrucción se aplica a un solo ciclo cardíaco de longitud  $T = 240$

ms, en estado estacionario. El procedimiento inverso se detiene cuando el funcional de coste se hace estable. Al igual que en el caso 2D, las reconstrucciones obtenidas se evalúan usando las siguientes métricas: (1) el coeficiente de correlación o semejanza (SC) entre configuración de la isquemia real y la reconstrucción; (2) el error de sensibilidad (SN), el cual se define como la tasa de isquemia real que no ha sido detectada por el algoritmo (falsos negativos); y (3) el error de especificidad (SP), el cual se define como la tasa de zonas isquémicas erróneamente diagnosticadas como sanas fuera de la región de isquemia real (falsos negativos) [80].

### 5.2.1. Modelo de esferas concéntricas

En este escenario se considera un tejido cardíaco  $\Omega_H$  de superficie esférica de radio 55,0 mm, el cual ha sido discretizado usando una malla triangular de elementos finitos de 4470 nodos generados con Gmsh [1]. Para las medidas remotas, se considera un conjunto de 700 electrodos localizados en la superficie de una esfera concéntrica de radio 65,0 mm. En la Figura 5.1 se muestra la geometría usada para este experimento numérico donde se distribución de los electrodos alrededor del tejido cardíaco.

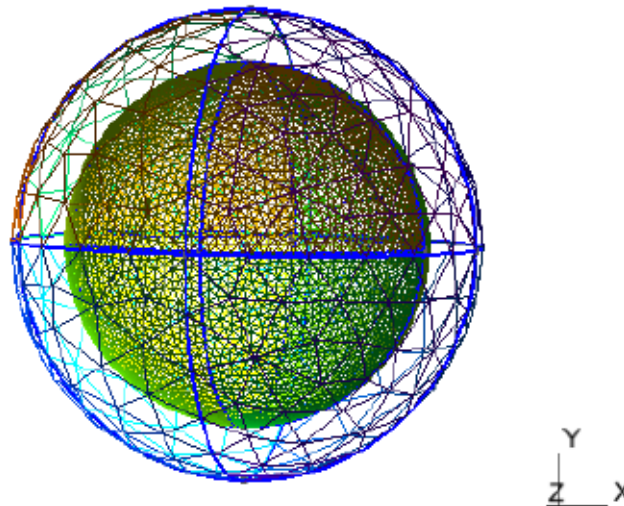


Figura 5.1: Geometría del tejido cardíaco y los electrodos para el primer escenario considerado con esferas concéntricas

Como primera aproximación a las geometrías reales, se considera en este primer experimento una isquemia circular de radio 14 mm, como se muestra en la Figura 5.3 panel (a). Previamente, se añaden fluctuaciones de 10 % a los valores del parámetro del modelo. El objetivo de este experimento es verificar, si el procedimiento inverso es capaz de reconstruir una sola isquemia independiente de la configuración inicial del candidato con la que se formule el procedimiento inverso iterativo. En este caso, se consideran tres casos distintos: Caso 1: asumiendo que el tejido cardíaco inicial es sano; Caso 2, se inicializa el algoritmo suponiendo una zona isquémica en una zona cercana a la isquemia real y finalmente; el Caso 3, donde se asume una isquemia inicial en una zona alejada de la isquemia real. En la Figura 5.3 paneles (b), (c) y (d) se muestran los perfiles reconstruidos del parámetro  $\tau_{in}(\vec{r}_H)$  para cada caso, respectivamente. Una comparación cualitativa de de las regiones isquémicas reconstruidas muestra que el procedimiento es exitoso para todos los casos. En la Figura 5.2 se muestra la propagación del potencial de acción a través del tejido cardíaco con la presencia de una zona isquémica circular. Como se puede observar, el modelo reproduce el comportamiento de la cardiopatía isquémica reduciendo la velocidad de conducción en la zona afectada.

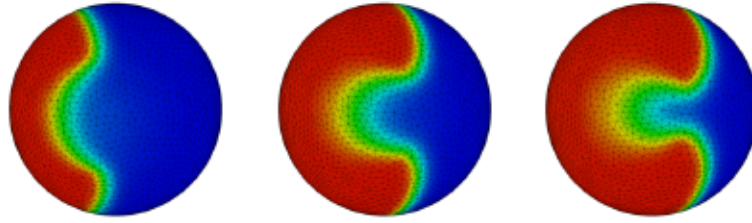


Figura 5.2: Propagación de la actividad eléctrica en el tejido cardíaco para el caso de una geometría esférica con una isquemia circular

Continuando con el modelo de superficies esféricas, se presenta un estudio del comportamiento del método a distintos niveles de ruido. Análogamente, se consideran fluctuaciones aleatorias de: 15 %, 20 % y 25 % a los valores de los parámetros del modelo. Los resultados, se muestran en la Tabla 5.1.

Entre las pruebas de robustez, para el caso de dos esferas concéntricas, se desea verificar la sensibilidad algoritmo propuesto con respecto al tamaño de la región isquémica a real. Para verificar el comportamiento el método en



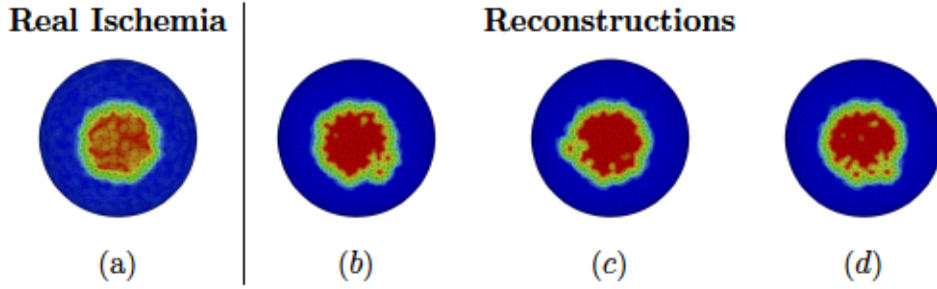


Figura 5.3: Reconstrucción de regiones isquémicas considerando distintos perfiles de condiciones iniciales con fluctuaciones aleatorias de 10 % en los pámetros del modelo. (a) Representa la configuración espacial de la isquemia real: rojo isquemia, verde la zona de transición y azul el tejido sano. Paneles (b), (c) and (d) representan las reconstrucciones finales del algoritmo propuesto considerando distintas configuraciones iniciales  $\tau_{in}(\vec{r}_H)$  para el procedimiento iterativo inverso. (b) Caso 1, asumiendo un tejido inicial sano. (c) Case 2, considerando una región isquémica pequeña cercana a la posición de la zona isquémica real. (d) Caso 3, considerando una zona isquémica en otro lugar del tejido cardiaco.

esta situación, se consideran tres escenarios distintos: (1) Una región isquémica circular de radio 2 cm, (2) una zona isquémica circular de radio 0.5 cm, y finalmente una isquemia circular de radio 0.2. En la Figura 5.5, fila superior se muestran las configuraciones para las regiones isquémicas reales para cada escenario. Adicionalmente, la esfera exterior que representa las posición de los electrodos localizados en el torso, tiene un radio de 165 mm (aproximadamente tres veces el tamaño de la esfera interior, tomando en cuenta proporciones anatómicas reales entre el torso y el corazón, véase Figura 5.4). La cantidad total de medidas tomadas para este caso es de 700 puntos, distribuidos homogéneamente en la superficie de la esfera exterior. La Figura 5.5,

Nivel de ruido	SC	SN $\times$ 10	SP $\times$ 10
15 %	0.89	0.18	0.54
20 %	0.85	0.29	0.75
25 %	0.73	0.33	1.04

Tabla 5.1: Comparación cualitativa de las métricas para la reconstrucción de una isquemia circular considerando la geometría de superficies esféricas concéntricas bajo distintos niveles de ruido: 15 %, 20 % y 25 %.

fila inferior, representa la reconstrucción obtenida del método para cada uno de los escenarios. Se puede apreciar, la reconstrucción de la zona isquemia no se ve totalmente afectada por los tamaños de las isquemias a localizar, con diferencias en el caso de isquemias muy pequeñas con respecto a la distancia en la que se encuentran los electrodos.

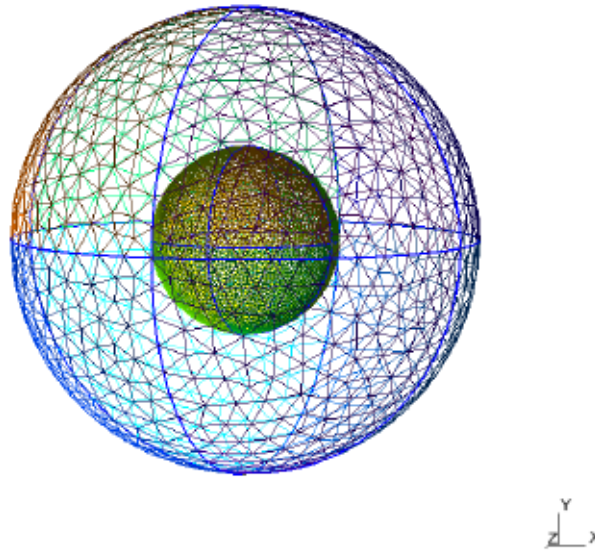


Figura 5.4: Geometría del tejido cardíaco y los electrodos para el segundo escenario considerado con esferas concéntricas

Posteriormente, se consideran dos configuraciones de regiones isquémicas. La primera, una isquemia central alargada y la segunda, dos isquemias circulares no conectadas. Como se mencionó en el Capítulo 4, este tipo de configuraciones son interesantes ya que muchos de los métodos encontrados en la literatura no son capaces de alcanzar una buena reconstrucción. Las soluciones obtenidas con el método propuesto se comparan con la mejor reconstrucción posible de la regularización de Tikhonov, esto es, se calcula para cada instante de tiempo la solución de Tikhonov para luego tomar la reconstrucción que haya tenido un SC mayor. En la Figura 5.6 se muestra el valor de las métricas para cada instante de tiempo. Se puede verificar que para este instante de tiempo, el valor de SP y SN son pequeños con respecto al resto de instantes en el periodo de tiempo simulado.

Como se puede observar en la segunda columna de la Figura 5.5, las reconstrucciones obtenidas con el método propuesto son cualitativa y cuan-

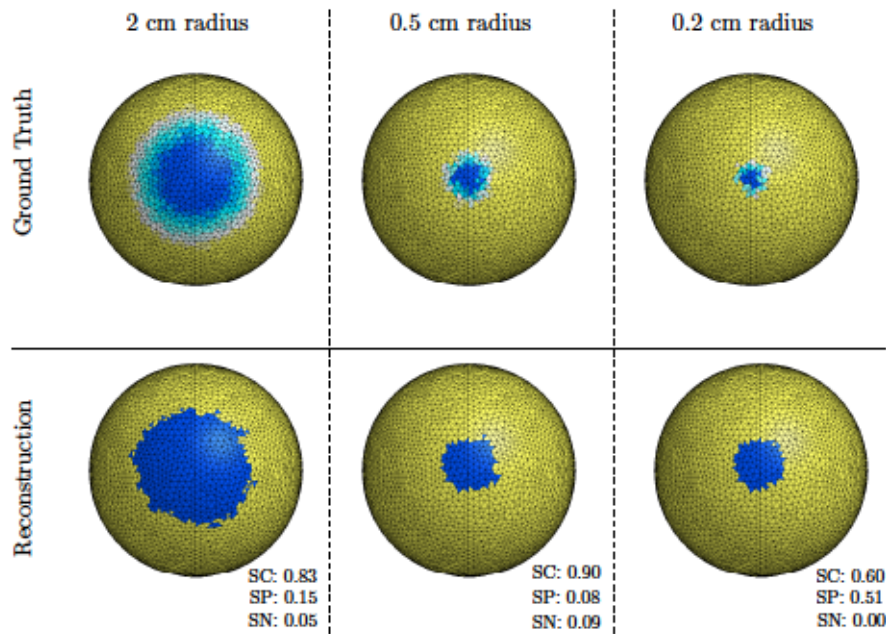


Figura 5.5: Comparativa del tamaño de isquemias. Se reconstruye una zona isquémica circular con distintos tamaños

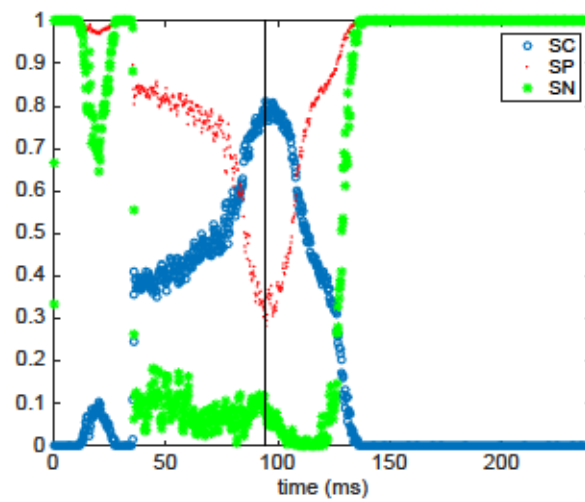


Figura 5.6: Cálculo de las métricas para la reconstrucción obtenida en cada instante de tiempo con la regularización de Tikhonov para el caso de una sola isquemia circular.

titativamente mejores que la obtenida con Tikhonov.

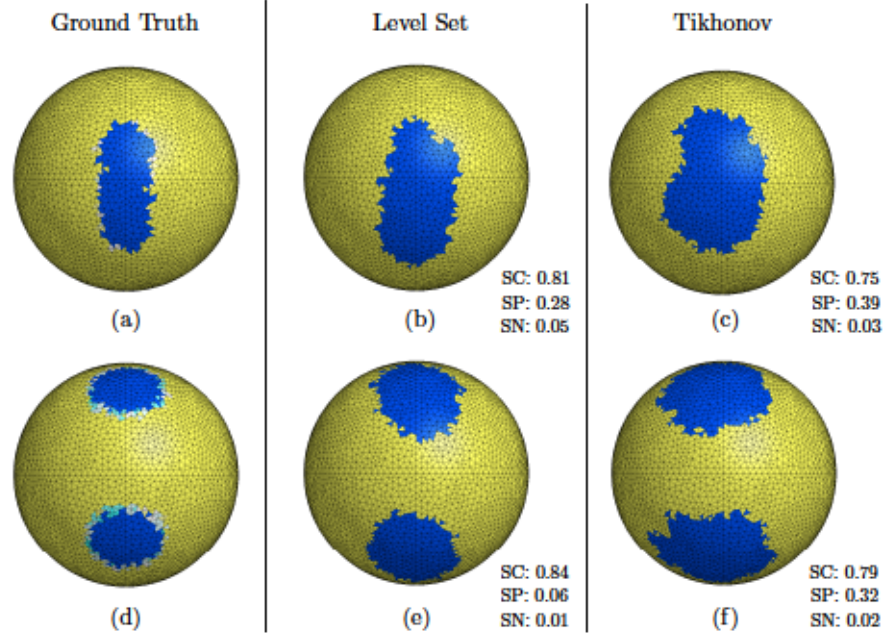


Figura 5.7: Reconstrucciones para el caso de una geometría de dos esferas concéntricas. Se consideran dos configuraciones distintas de zonas isquémicas, una isquemia alargada y dos isquémias no conectadas. Para ambos escenarios se presentan las reconstrucciones obtenidas para el método de funciones de nivel propuesto y la calculada con la regularización de Tikhonov. Adicionalmente, se presentan los valores de las métricas alcanzadas para cada caso.



### 5.2.2. Modelo de esferas no concéntricas

Como paso previo a la implementación de geometrías realistas de torso y corazón, se considera primero estudiar el procedimiento para el caso de dos esferas no concéntricas. Esto viene motivado a la ubicación real que posee el corazón dentro de la caja torácica. Se asume que el tejido cardíaco posee una isquemia circular de radio 1 cm. La esfera interna, que representa el corazón, se encuentra desplazada 5.5 cm del centro de la esfera exterior. Por su parte, la esfera que representa el torso tiene un radio de 16.5 cm. En ella se colocan los 700 electrodos distribuidos homogéneamente en la superficie de la esfera como se muestra en la Figura 5.8, panel (a). De igual manera, se puede observar en el panel (c) la reconstrucción final de la región isquemia usando el método de regularización presentado en este trabajo.

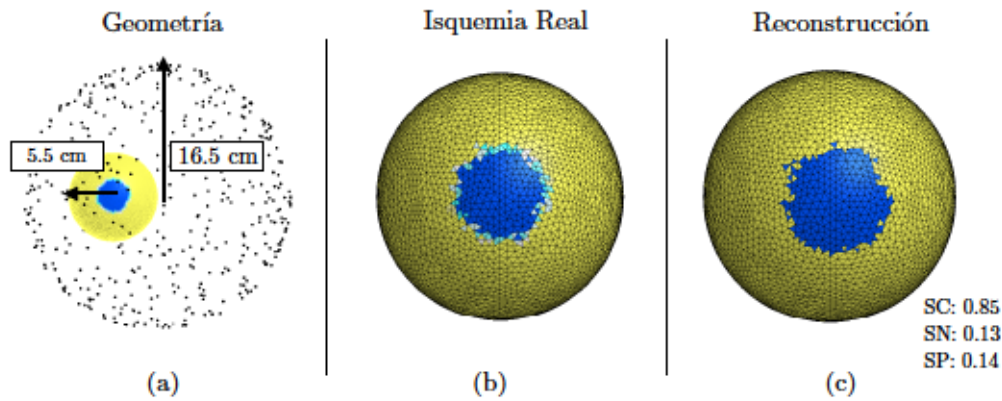


Figura 5.8: Superficies esféricas no concéntricas. (a) Representa la configuración de la geometría para este escenario, donde la zona azul representa la zona afectada. (b) Isquemia real. (c) Reconstrucción usando el método de regularización propuesto

### 5.2.3. Modelo anatómicamente realista

Se utiliza una malla 3D de corazón y torso obtenida de una Tomografía axial computarizada del torso, perteneciente a una paciente de 43 años de edad (ver Figura 5.9, panel (a)). Para obtener la imagen médica se utilizó el programa Osirix para segmentar el corazón y el torso desde unos archivos de tipo DICOM provenientes del escaner computarizado. Posteriormente, se construyen los mallados usando el programa CardioViz3D. El corazón y el torso se discretizan usando mallas triangulares de 5842 y 5742 nodos, respectivamente.

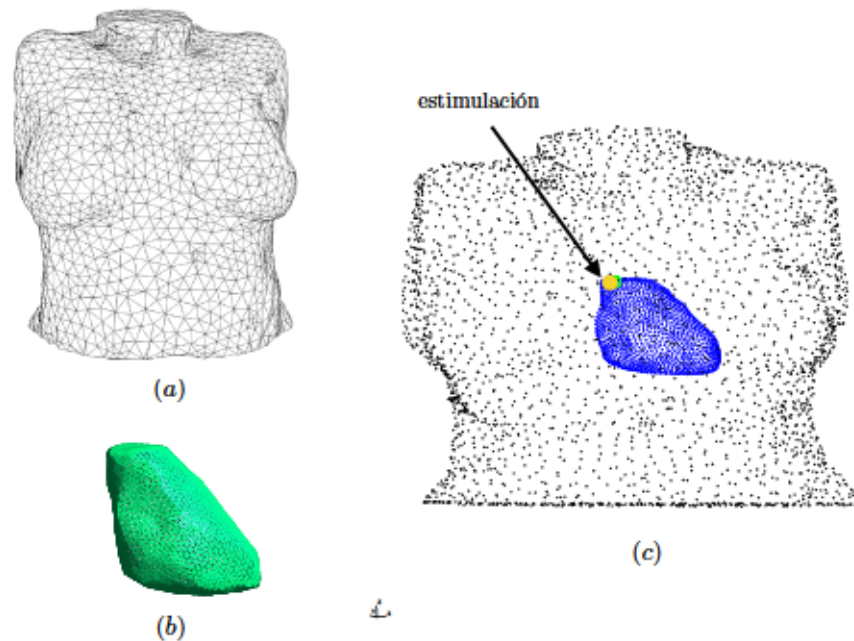


Figura 5.9: Geometrías del modelo anatómicamente realista. (a) Mallado triangular de torso femenino. (b) Mallado triangular de la superficie del corazón. (c) representa la distribución de los electrodos y la ubicación del corazón dentro del mallado del torso. La zona marcada representa el punto de estimulación inicial

En este experimento se considera una región isquémica circular de radio 13 mm sobre la superficie del tejido cardíaco como se muestra en la Figura 5.11 (a). Para evaluar el comportamiento los métodos de regularización se añade un  $\text{SNR} = 20$  a los datos simulados. Para la reconstrucción de la isquemia, se toman 700 electrodos alrededor del mallado distribuidos uniformemente. Los resultados de las reconstrucciones se muestran en la Figura 5.11 (b) y

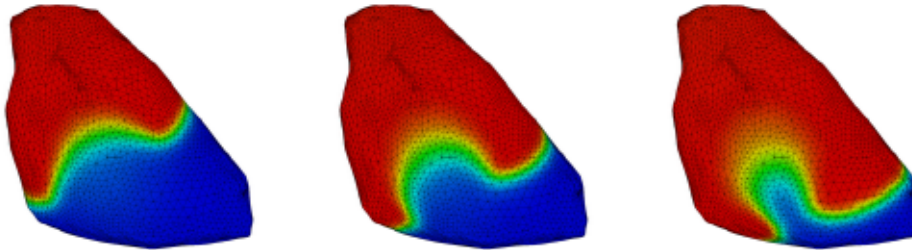


Figura 5.10: Propagación de la actividad eléctrica en el tejido cardíaco para el caso de una geometría real de corazón con una isquemia circular

(c). De igual manera se muestran los valores de las métricas para cada caso.

### 5.3. Conclusiones

Este sentido, se amplía la metodología propuesta en [4] a diferentes geometrías 3D. En primer lugar, se analiza su actuación en un modelo geométrico de esferas concéntricas. Se ha probado que el procedimiento inverso no depende de la configuración inicial de isquemia. A continuación, se prueba el algoritmo usando datos ruidosos mediante la adición de diferentes niveles de ruido, mostrando en todos los casos de alto rendimiento. Posteriormente, se analiza el comportamiento del algoritmo para una geometría de esferas no concéntricas añadiendo ruido a los parámetros del modelo. Finalmente, se presentan reconstrucciones para una geometría realista de torso y corazón. Encontrando una mejor estimación del tamaño y la forma de la región isquémica con respecto a la obtenida con la regularización de Tikhonov de orden cero.

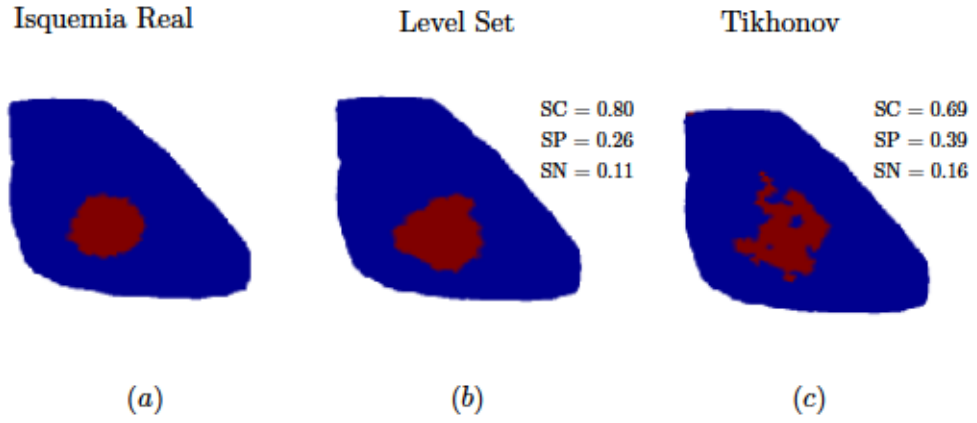


Figura 5.11: Reconstrucción de una isquemia circular para una geometría real con un SNR=20. (a) Configuración real de la zona isquémica. (b) Reconstrucción de la zona isquémica usando el procedimiento propuesto, en la figura se muestra la configuración final de del parámetro  $\tau_{in}(\vec{r}_H)$  a nivel local. (c): Mejor reconstrucción obtenida usando la regularización de Tikhonov.



# Conclusiones

En esta Tesis Doctoral se ha desarrollado, analizado y aplicado un procedimiento para determinar zonas isquémicas en un tejido cardíaco. Tras formular el problema como uno de optimización condicionada, la solución del mismo ha dado lugar a un algoritmo iterativo que usando un método de descenso se ha mostrado capaz de determinar las regiones isquémicas. Se muestra, de este modo, que la regularización espacio-temporal utilizada para resolver el problema inverso proporciona resultados satisfactorios.

Dado que a estas alturas no es posible chequear el procedimiento frente a datos clínicos, los datos reales se han sustituido por obtenidos sintéticamente. Estos datos sintéticos provienen de un modelo matemático muy detallado desde el punto de vista electrofisiológico. Sin embargo, para el procedimiento de inversión se ha utilizado un modelo matemático simple, especialmente adecuado desde el punto de vista computacional. Este hecho, el utilizar distintos modelos para el problema directo y el inverso, nos permite alejarnos de escenarios en los que el crimen inverso esté dando lugar a resultado artificialmente satisfactorios. Cabe destacar que este es un paso previo y necesario en el camino hacia la validación con datos clínicos.

Adicionalmente, y este era uno de los objetivos de este trabajo, se ha visto que, al menos, en el caso de isquemia, no es imprescindible la utilización de modelos muy detallados, complejos desde el punto de vista matemático y computacional. Este es un estudio necesario, debido a que en posibles futuras aplicaciones reales del algoritmo, éste debe ser lo suficientemente sencillo como para ser eficiente desde el punto de vista computacional.

La variedad de resultados obtenidos en los diferentes escenarios considerados muestran que el procedimiento de inversión se comporta de manera adecuada frente a geometrías más cercanas a la realidad. Nótese que, además, el procedimiento considera una fase previa, en la que de manera semi-automática, analizando la señal registrada por los electrodos permite estimar el valor del parámetro de conductividad del tejido, valor éste considerado conocido por otros procedimientos de inversión.

Varias son las posibles líneas abiertas para futuras investigaciones. En-

tre ellas cabe resaltar la adecuación del procedimiento para que además sea capaz de cuantificar el grado de afección isquémica. Otra línea natural de investigación es mejorar la descripción geométrica tanto del corazón como del torso. Igualmente, incorporar más información, como por ejemplo las fibras de Purkinje, distintos tipos de células según la membrana en la que se encuentre: anisotropía en la conducción, etc. Otra posible línea de investigación, es estudiar si el procedimiento expuesto en esta tesis puede ser aplicado a otro tipo de patología cardíaca.

# Conclusions

In this Doctoral Thesis it has been developed, analyzed and implemented a procedure to determine ischemic areas in cardiac tissue. After formulating the problem as a conditional optimization problem, the solution has resulted in an iterative algorithm using a descent method that has shown the capability of determine ischemic regions. It is shown, thus the space-time regularization used to solve the inverse problem provides satisfactory results.

Since at this point is not possible to check the procedure against clinical data, actual data has been replaced by synthetically derived. These synthetic data come from a detailed mathematical model from the electrophysiological point of view. However, for the inverse procedure it has been used a simple mathematical model that is especially suitable from the computational point of view. Using different models for direct and inverse problem allow us to avoid scenarios in which the inverse crime gives place to over optimistic results. Note that this is a necessary precondition on the path to clinical data validation step.

In addition to this, and one of the objectives of this work, it has been shown that at least in the case of ischemia it is not essential to use very detailed and complex models from the mathematical and computational point of view. This is a necessary study because, to its possible use in future real applications, the algorithm must be simple enough to be efficient from the computational point of view.

The range of results obtained in the different considered scenarios show that the inverse process behaves properly with realistic geometries. Note that, additionally, the method considers a preliminary phase which, from the semi-automatically analysis of the signal recorded by the electrodes, allows to estimate the parameter value of conductivity of the tissue. This value is considered as known by other regularization techniques.

There are several possible open lines for future research. These include to highlight the adequacy of the procedure to also be able to quantify the degree of ischemic condition. Another natural line of research would be to improve the geometric description of both heart and torso. It can also incorporate

more information, such as Purkinje fibers, different types of cells according to the membrane in which is located: anisotropy in conduction, etc. Another possible research line is to study whether the procedure presented in this Thesis can be applied to other types of heart diseases.



## Apéndice A

### Cálculo de las matrices de rigidez y masa

En este apéndice se calculan los coeficientes de la matriz de rigidez  $\mathbf{K}$  y de la matriz de masa  $\mathbf{M}$ . Sean (véase la figura A.1)

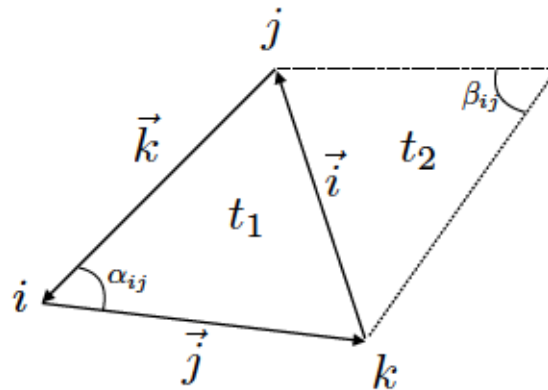


Figura A.1: Discretización triangular

- $t$  uno de los triángulo de una superficie aproximada por una malla triangular  $\mathbf{T}$
- $\{i, j, k\}$  los nodos del mallado vértices  $t$ .
- $\{\vec{i}, \vec{j}, \vec{k}\}$  los vectores que unen los puntos  $j - k$ ,  $k - i$  e  $i - j$  respectivamente.

- $\{\eta_i\}_{i=1\dots N_n}$ . un conjunto de funciones lineales en cada triángulo tales que  $\eta_i(j) = \delta_{ij}$ .

Cualquier punto  $P \in t$  se puede representar utilizando las funciones  $\{\eta_i\}$  en el triángulo  $t$  como  $P = k + i\eta_j - j\eta_i$ . Con esta parametrización, el elemento diferencial de área en  $t$  se puede expresar como

$$dA = \mathbf{i} \times \mathbf{j} d\eta_i d\eta_j = 2|t| d\eta_i d\eta_j,$$

siendo  $|t|$  el área del triángulo  $t$ . Con esto tenemos que la integral

$$\int_t \eta_i \eta_j dA = 2|t| \int_{\eta_i=0}^1 \int_{\eta_j=0}^{1-\eta_i} \eta_i \eta_j d\eta_i d\eta_j = \frac{|t|}{12}$$

Ahora bien, denominando  $t_1$  y  $t_2$  a los dos triángulos que comparten el lado  $\mathbf{k}$ , sumado se obtiene

$$\mathcal{M}_{ij} = \frac{|t_1| + |t_2|}{12}.$$

Para el caso  $i = j$ , se tiene que

$$\int_t \eta_i \eta_i dA = 2|t| \int_{\eta_i=0}^1 \int_{\eta_i=0}^{1-\eta_i} \eta_i \eta_i d\eta_i d\eta_i = \frac{|t|}{6}$$

que sumado a todo los triángulos que contienen el nodo  $i$ , ( $N(i)$ ) se obtiene

$$\mathcal{M}_{ii} = \sum_{j \in N(i)} \frac{|t_k|}{6}$$

Para la matriz de rigidez, se tiene en cuenta que  $\nabla \eta_i = -\frac{\mathbf{i}_\perp}{2|t|}$ , donde  $\mathbf{i}_\perp$  es el vector  $\mathbf{i}$  rotado  $\pi/2$  en el plano del triángulo  $t$ . Con esto se puede calcular la integral

$$\int_t \nabla \eta_i \cdot \nabla \eta_j dA = \frac{\mathbf{i}_\perp \cdot \mathbf{i}_\perp}{4|t|} = \frac{|\mathbf{i}||\mathbf{i}| \cos(\alpha_{ij})}{2|\mathbf{i}||\mathbf{i}| \sin(\alpha_{ij})} = \frac{\cot(\alpha_{ij})}{2}.$$

Aquí  $\alpha_{ij}$  es el ángulo interior del triángulo  $t$  opuesto al lado  $\mathbf{k}$ , es decir, el que une los nodos  $i - j$ . Si denominamos  $\alpha_{ij}$  y  $\beta_{ij}$  los indicados ángulos de los triángulos  $t_1$  y  $t_2$  se obtiene

$$\mathbf{K}_{i,j} = \frac{\cot(\alpha_{ij}) + \cot(\beta_{ij})}{2}.$$

Para el caso  $i = j$ , sumado a todo los triángulos que contienen el nodo  $i$ , ( $N(i)$ ) se obtiene

$$\mathbf{K}_{i,i} = - \sum_{j \in N(i)} \mathbf{K}_{i,j}.$$

# Publicaciones

A continuación, se describen las principales publicaciones y artículos de conferencia de carácter científico asociados a la presente Tesis Doctoral:

## Publicaciones

- **Carlos E. Chávez**, Felipe Alonso-Atienza, Diego Álvarez, "The use of a simple model in the inverse characterization of cardiac ischemic regions", *J. Inverse Ill-Posed Probl*, (en revisión) (2016).
- **Carlos E. Chávez**, Felipe Alonso-Atienza, Nejib Zemzemi, Yves Coudiere, Diego Álvarez, "Inverse Localization of Ischemia in a 3D Realistic Geometry: A Level Set Approach", *Functional Imaging and Modeling of the Heart - 8th International Conference, FIMH 2015, Maastricht, Netherlands, Proceedings. Lecture Notes in Computer Science 9126*, Springer 2015, ISBN 978-3-319-20308-9[16].
- **C.E. Chávez**, F. Alonso-Atienza, and D. Álvarez. "Avoiding the inverse crime in the inverse problem of electrocardiography: estimating the shape and location of cardiac ischemia". En *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, pp. 687-690, Sep. 2013, Zaragoza (España)[17].
- **Carlos E. Chávez**, Felipe Alonso-Atienza, Nejib Zemzemi, Yves Coudiere, Diego Álvarez, "Inverse Localization of Ischemia in a 3D Realistic Geometry: A Level Set Approach". En *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, pp. 229-232 Sep. 2015, Niza (Francia)[15].

## Congresos nacionales

- **Carlos E. Chávez**, Felipe Alonso-Atienza, Diego Álvarez, "Avoiding the Inverse Crime in the Inverse Problem of Electrocardiography". Red de Física de Sistemas Fuera del Equilibrio 2012, Madrid (España), Noviembre 20-22.

### Estancia de investigación

- Estancia de investigación en el "*Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inria)*"  
Grupo Carmen: *Modélisation et calculs pour l'électrophysiologie cardiaque*, dirigido por el Prof. Yves Coudiere y Nejib Zemzemi.  
Burdeos, Francia  
Fechas: Del 1 de Mayo al 30 de Agosto del 2014.  
Objetivo principal: Implementación del procedimiento inverso en geometrías 3D.



# Bibliografía

- [1] Gmsh: A 3-d finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 79(11):1309–1331, 2009.
- [2] F. Alonso-Atienza. *Estudio de los mecanismos de las arritmias cardiacas mediante modelado y procesado robusto digital*. PhD thesis, Universidad Carlos III de Madrid, 2008.
- [3] D Álvarez, O Dorn, N Irishina, and M Moscoso. Crack reconstruction using a level-set strategy. *Journal of Computational Physics*, 228(16):5710–5721, 2009.
- [4] Diego Álvarez, Felipe Alonso-Atienza, José Luis Rojo-Álvarez, Arcadi García-Alberola, and Miguel Moscoso. Shape reconstruction of cardiac ischemia from non-contact intracardiac recordings: A model study. *Mathematical and Computer Modelling*, 55(5 - 6):1770 – 1781, 2012.
- [5] Wirgin Armand. The inverse crime. *arXiv preprint math-ph/0401050*, jan 2004.
- [6] G. Beeler and H. Reuter. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *J. Physiol.*, 268:177–210, 1977.
- [7] Edward J. Berbari. *Principles of Electrocardiography*. 2000.
- [8] Thomas Berger, Gerald Fischer, Bernhard Pfeifer, Robert Modre, Friedrich Hanser, Thomas Trieb, Franz X. Roithinger, Markus Stuehlinger, Otmar Pachinger, Bernhard Tilg, and Florian Hintringer. Single-beat noninvasive imaging of cardiac electrophysiology of ventricular pre-excitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(10):2045 – 2052, 2006. Focus Issue: Cardiac Imaging.
- [9] Y Birnbaum and BJ Drew. The electrocardiogram in st elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgraduate medical journal*, 79(935):490–504, 2003.

- [10] P. Brugada and J. Brugada. Right bundle branch block, persistent st segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20:1391–1396, 1992.
- [11] A. Bueno-Orovio, E. Cerry, and F. H. Fenton. Minimal model for human action potentials in tissue. *J. Theor. Biol.*, 253:544–560, 2008.
- [12] Martin Burger. Inverse problems in ion channel modelling. *Inverse Problems*, 27(8):083001, 2011.
- [13] J. W. Cain and D. G. Schaeffer. Shortening of cardiac action potential duration near an insulating boundary. *Math Med Biol*, 25(1):21–36, 2008.
- [14] I.R. Cantalapiedra, A. Peñaranda, B. Echebarria, and J. Bragard. Phase-2 reentry in cardiac tissue: Role of the slow calcium pulse. *Physical Review E*, 82, 2010.
- [15] C. E. Chávez, F. Alonso-Atienza, N. Zemzemi, Y. Coudière, and D. Álvarez. Inverse localization of ischemia in a 3d realistic geometry: A level set approach. In *2015 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, pages 229–232, Sept 2015.
- [16] Carlos Eduardo Chávez, Nejib Zemzemi, Yves Coudière, Felipe Alonso-Atienza, and Diego Álvarez. *Inverse Problem of Electrocardiography: Estimating the Location of Cardiac Ischemia in a 3D Realistic Geometry*, pages 393–401. Springer International Publishing, Cham, 2015.
- [17] C.E. Chávez, F. Alonzo-Atienza, and D. Alvarez. Avoiding the inverse crime in the inverse problem of electrocardiography: estimating the shape and location of cardiac ischemia. In *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, pages 687–690, Sept 2013.
- [18] R. Clayron, O. Bernus, R. Cherry, H. Dierckx, F. Fenton, and L. Mirabella. Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions. *Progr. Biophys. Mol. Bio.*, 104:22–48, 2011.
- [19] D. Colton and R. Kress. *Inverse Acoustic and Electromagnetic Scattering Theory*. 93. Springer-Verlag New York, 3 edition, 1993.
- [20] B. Van der Pol. A theory of the amplitude of free and forced triode vibrations. *Radio Review*, 1(701-710 y 754-762), 1920.

- [21] Oliver Dorn and Rossmay Villegas. History matching of petroleum reservoirs using a level set technique. *Inverse Problems*, 24(3):035015, 2008.
- [22] W. Einthoven. Weiteres über das elektrokardiogramm. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 122(12):517–584, 1908.
- [23] Gregory M. Faber and Yoram Rudy. Action potential and contractility changes in  $[Na^{+}]_i$  overloaded cardiac myocytes: a simulation study. *Biophys. J.*, 78(5):2392–404, May 1999.
- [24] F. Fenton. *Theoretical investigation of spiral and scroll wave instabilities underlying cardiac fibrillation*. PhD thesis, Northeastern University, Boston, MA, 1999.
- [25] F. Fenton. What can we learn from simple and complex models. *Comput. Cardiol. (IEEE)*, 27:251–254, 2000.
- [26] F. Fenton and A. Karma. Vortex dynamics in 3d continuous myocardium with fiber rotation: filament instability and fibrillation. *Chaos*, 8:20–47, 1998.
- [27] José Ferrero, Beatriz Trénor, Blanca Rodríguez, and Javier Saiz. Electrical activity and reentry during acute regional myocardial ischemia: Insights from simulations. *Int. J. Bifurcat. Chaos*, 13(12):3703–3715, 2003.
- [28] José M. Ferrero, Javier Sáiz, José M. Ferrero, and Nitish V. Thakor. Simulation of Action Potentials From Metabolically Impaired Cardiac Myocytes. *Circulation Research*, 79(2):208–221, August 1996.
- [29] R. FitzHugh. Thresholds and plateaus in the hodgkin huxley nerve equations. *J. Gen. Physiol*, 43:867–896, 1960.
- [30] R. FitzHugh. Impulse and physiological states in models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1:445–466, 1961.
- [31] Subham Ghosh and Yoram Rudy. Application of  $l_1$ -norm regularization to epicardial potential solution of the inverse electrocardiography problem. *Ann. Biomed. Eng.*, 37(5):902–912, May 2009.
- [32] Pedro González-Rodríguez, Manuel Kindelan, Miguel Moscoso, and Oliver Dorn. History matching problem in reservoir engineering using the propagation backpropagation method. *Inverse Problems*, 21(2):565, 2005.

- [33] Carolyn Gordon, David L. Webb, and Scott Wolpert. One cannot hear the shape of a drum. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 27(1):134–138, July 1992.
- [34] RameshM. Gulrajani. The forward and inverse problems of electrocardiography. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 17(5):84–101, Sep. 1998.
- [35] C. Henriquez. Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model. *Crit. Rev. in Biomed. Eng.*, 21:1–77, 1993.
- [36] C.S. Henriquez and A.A. Papazoglou. Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis. *Proceedings of the IEEE*, 84(3):334–354, Mar 1996.
- [37] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, August 1952.
- [38] N. Irishina, O. Dorn, and M. Moscoso. Microwave imaging for early breast cancer detection using a shape-based strategy. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 56:1143–1153, 2009.
- [39] J. Jalife, M. Delmar, J. Anumonwo, O. Berenfeld, and J. Kalifa. *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*. Wiley-Blackwell, 2009.
- [40] Mark Kac. Can one hear the shape of a drum? *American Mathematical Monthly*, 73(4):1–23, 1966.
- [41] Jari Kaipio and Erkki Somersalo. Statistical inverse problems: Discretization, model reduction and inverse crimes. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 198(2):493 – 504, 2007. Special Issue: Applied Computational Inverse Problems.
- [42] A. Karma. Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue. *Chaos*, 4:461–472, 1994.
- [43] Joseph B. Keller. Inverse problems. *The American Mathematical Monthly*, 83(2):107–118, Feb. 1976.
- [44] A. Khositseth, D. E. Clapham, and M. F. Ackerman. *Intracellular Signaling and Regulation of Cardiac Ion Channels*. 2009.



- [45] André G. Kléber and Yoram Rudy. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiological Reviews*, 84(2):431–488, 2004.
- [46] M. Koller, S. Maier, A. Gelzer, W. Bauer, M. Meesmann, and R. Gilmour. Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. *J. Americ. Heart. Assoc.*, 112:1542–1548, 2005.
- [47] C. L. Lawson and R. J. Hanson. *Solving Least Squares Problems*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1974.
- [48] R. Lazzara, N. El-Sherif, R. R. Hope, and B. J. Scherlag. Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction. *Circulation Research*, 42(6):740–9, 1978.
- [49] G. Li and B. He. Non-invasive estimation of myocardial infarction by means of a heart-model-based imaging approach: a simulation study. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 42(1):128–136, Jan. 2004.
- [50] L. M. Livshitz and Y. Rudy. Regulation of  $Ca^{2+}$  and electrical alternans in cardiac myocytes: role of  $Ca^{2+}$  and repolarizing currents. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 292:H2854–66, June 2007.
- [51] C. H. Luo and Y. Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential. depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ. Res.*, 82, 1991.
- [52] Mary C. MacLachlan, Bjorn Fredrik Nielsen, Marius Lysaker, and Aslak Tveito. Computing the size and location of myocardial ischemia using measurements of ST-segment shift. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53(6):1024–1031, Jun. 2006.
- [53] Rob S. MacLeod and Dana H. Brooks. Recent progress in inverse problems in electrocardiology. *Biol. Soc. Magazine*, 17(1):73 – 83, 1998.
- [54] Jaakko Malmivuo and Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, USA, 1 edition, July 1995.
- [55] E. Marbán and J. F. Tomaselli. “Molecular biology of sodium channels” in *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. W. B. Saunders Company, 2 edition edition, 1999.

- [56] Keith Miller. Least squares methods for ill-posed problems with a prescribed bound. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 1(1):52–74, 1970.
- [57] C. C. Mitchell and D. G. Schaeffer. A two-current model for the dynamics of cardiac membrane. *Bulletin of Mathematical Biology*, 65:767–793, 2003.
- [58] H Morena, MJ Janse, JW Fiolet, WJ Krieger, H Crijns, and D Durrer. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circulation Research*, 46(5):634–646, 1980.
- [59] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc IRE*, 50:2061–2070, 1962.
- [60] B.F. Nielsen, M. Lysaker, and P. Grottum. Computing ischemic regions in the heart with the bidomain model; first steps towards validation. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 32(6):1085–1096, June 2013.
- [61] Adriaan Oosterom. The inverse problem of bioelectricity: an evaluation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 50(9):891–902, 2012.
- [62] H. S. Oster and Y. Rudy. The use of temporal information in the regularization of the inverse problem in electrocardiography. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 39:65–75, 1992.
- [63] G. Oudit, R. F. Ramirez, and P. H. Backx. *Voltage-regulated Potassium Channels*. 2009.
- [64] M. Potse, B. Dube, J. Richer, A. Vinet, and R.M. Gulrajani. A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 53(12):2425–2435, 2006.
- [65] Danila Potyagaylo, Elisenda Gil Cortés, Walther HW Schulze, and Olaf Dössel. Binary optimization for source localization in the inverse problem of ecg. *Medical & biological engineering & computing*, 52(9):717–728, 2014.
- [66] Ulrike Richter. *Spatial characteristics of Estimation of Intracardiac Propagation Patterns During Atrial Fibrillation*. PhD thesis, Lund University, 2010.

- [67] Y. Rudy and B. J. Messinger-Rapport. The inverse problem in electrocardiography: solutions in terms of epicardial potentials. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 16(3):215–268, 1988.
- [68] Yoram Rudy. Noninvasive electrocardiographic imaging of arrhythmogenic substrates in humans. *Circulation Research*, 112(5):863–874, March 2013.
- [69] T.S. Ruud, B.F. Nielsen, M. Lysaker, and J. Sundnes. A computationally efficient method for determining the size and location of myocardial ischemia. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions*, 56(2):263–272, 2009.
- [70] Frank B. Sachse. *Computational cardiology : modeling of anatomy, electrophysiology, and mechanics*. Lecture notes in computer science. Springer, Berlin, New York, 2004.
- [71] Judit Chamorro Servent. *Using state-of-the-art inverse problem techniques to develop reconstruction methods for fluorescence diffuse optical tomography*. PhD thesis, Universidad Carlos III de Madrid, 2013.
- [72] Ashok J. Shah, Meleze Hocini, Patrizio Pascale, Laurent Roten, Yuki Komatsu, Matthew Daly, Khaled Ramoul, Arnaud Denis, Nicolas Derval, Frederic Sacher, Remi Dubois, Ryan Bokan, Sandra Eliatou, Maria Strom, Charu Ramanathan, Pierre Jais, Philippe Ritter, and Michel Haissaguerre. Body surface electrocardiographic mapping for non-invasive identification of arrhythmic sources. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 2(1):16 – 22, 2013.
- [73] Samuli Siltanen. Mat-52506 inverse problems. *Lecture Note, Version*, 10, 2009.
- [74] A. N. Tikhonov and V. Y. Arsenin. *Solutions of Ill-posed Problems*. New York: Wiley, 1977.
- [75] Beatriz Trénor, Lucia Romero, JoséMaria Jr Ferrero, Javier Sáiz, Germán Moltó, and JoséMiguel Alonso. Vulnerability to reentry in a regionally ischemic tissue: A simulation study. *Annals of Biomedical Engineering*, 35(10):1756–1770, 2007.
- [76] S. Twomey. On the numerical solution of fredholm integral equations of the first kind by the inversion of the linear system produced by quadrature. *J. Assoc. Comput. Mach.*, 10:97–101, 1963.

- [77] S. Vallaghé, T. Papadopoulo, and Mauseen Clerc. The adjoint method for general eeg and meg sensor-based lead field equations. *Phy. Med. Biol.*, 54:135–147, 2009.
- [78] P. C. Viswanathan, R. M. Shaw, and Y. Rudy. Effects of  $ikr$  and  $iks$  heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study. *Circulation*, 99:2466–74, May 1999.
- [79] Augustus D. Waller. On the electromotive changes connected with the beat of the mammalian heart, and of the human heart in particular. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 180:169–194, 1889.
- [80] Dafang Wang, Robert M. Kirby, Rob S. MacLeod, and Chris R. Johnson. Inverse electrocardiographic source localization of ischemia: An optimization framework and finite element solution. *Journal of Computational Physics*, 250(0):403 – 424, 2013.
- [81] Web. Free cardiovascular images. Online; accessed 09-September-2011.
- [82] N. Wiener and A. Rosenblueth. The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Archos. Inst. Cardiol. Mex*, 16:205–265, 1946.
- [83] S. Zelditch. Spectral determination of analytic bi-axisymmetric plane domains. *Geometric & Functional Analysis GAFA*, 10(3):628–677, 2000.
- [84] J. Zeng, D. V. Rosenbaum K.R. Laurita, and Y. Rudy.  $wo$  components of the delayed rectifier  $k^+$  current in ventricular myocytes of the guinea pig type. theoretical formulation and their role in repolarization. *Circ. Res.*, 77:140–52, July 1995.
- [85] Peter J Zimetbaum and Mark E Josephson. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 348(10):933–940, 2003.



*Vivo entre gente que tiene  
paciencia y esperanza  
que saben que las cosas  
buenas llegan pero suelen  
ser la que mas de tardan*

*Tiembra  
Desorden Público*

*Yo vi a la luna amanecer (en Tucacas)  
iba aún vestida como ayer...  
y el sol no piensa amanecer (en Tucacas)  
cogió la plata del ron y se fue pa' otra galaxia*

*Rawayana  
Tucacas*

